Ein Beitrag zur Kenntnis

von den

ersten Resorptionsvorgängen

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doctorwürde

der

medicinischen Fakultät der Universität in Rostock

vorgelegt von

Walter von Brunn

approbirtem Arzt

z. Zt. Assistenten am anatomischen Institute zu Greifswald

ACAD. LUGD. BAT. BIBL.

Rostock

Universitäts-Buchdruckerei von Adler's Erben

1899

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552725_0087

Dem Andenken meines lieben Vaters gewidmet

Die Frage des Transports von Fremdkörpern im Organismus, die schon seit Jahrzehnten ein Gegenstand eifriger, vielseitiger Forschung gewesen ist, ist auch heute noch in mancher Hinsicht so ungenügend beantwortet, dass es geboten erscheint, auch weiterhin ihr Aufmerksamkeit zuzuwenden.

Man hat sich besonders mit den zwei Transportwegen beschäftigt, die in erster Linie der Verschleppung von Fremdkörpern von einer zur andern Region des Körpers, oder von aussen her in sein Inneres hinein dienen, ich meine die Blutbahn und die Lymphbahn.

Besonders erstere ist von jeher ein Gegenstand sehr umfassender und exacter Untersuchung gewesen, denn gerade hier gestatten die genau bekannten anatomischen und physiologischen Verhältnisse ein übersichtliches und sauberes Experimentieren.

In der That haben denn auch die Versuche, die sich auf Fremdkörper der allerverschiedensten Art und Form erstrecken, zu sehr befriedigenden Resultaten geführt.

Verhältnismässig weniger hat man sich bisher mit systematischen Untersuchungen über den Transport kleinster Körper auf dem Lymphwege befasst. Zwar ist aus naheliegenden Gründen die Resorption von den serösen Höhlen aus sehr umfassend bearbeitet worden, aber gerade das engere Gebiet der Resorption vom gewöhnlichen Bindegewebe aus haben erst recht wenige Forscher zur Aufgabe einer wissenschaftlichen Arbeit gemacht, und die erhaltenen Resultate sind, zum Teil wegen der schwierigen Untersuchungsmethoden, nicht ganz einwandsfrei.

Noch Niemand aber ist meines Wissens bisher der Aufgabe näher getreten, eingehendere Untersuchungen darüber anzustellen, welche Vorgänge sich in der allerersten Zeit nach Einbringung von Fremdkörpern im Bindegewebe abspielen, was mit ihnen selbst dort geschieht, und ob es gleichgültig ist oder nicht, von welcher Art und Beschaffenheit sie sind.

Fragen dieser Art bilden den Gegenstand der folgenden Untersuchungen.

Litteraturübersicht.

Wenn sich auch meine Versuche nicht auf das Gebiet des Transports von Fremdkörpern auf dem Wege der Blutbahn erstrecken, so sah ich mich doch gezwungen, teils zum Zwecke des Vergleichs insbesondere der zeitlichen Verhältnisse, teils weil die Arbeiten, welche den Übergang solcher Elemente von der Blut- in die Lymphbahn behandeln, berücksichtigt werden mussten, endlich weil eine ganze Reihe von Arbeiten nicht klar erkennen lassen, ob es sich in den Versuchen um einen Transport auf dem Blut- oder Lymphwege gehandelt hat, die diesbezügliche Litteratur, soweit sie mir zugänglich war, durchzuarbeiten. Ich gebe im Folgenden eine kurze Übersicht über dieselbe und berücksichtige dabei besonders Zeit und Wege der Resorption.

Es haben gerade eine grössere Zahl der älteren Autoren der Frage ihre Aufmerksamkeit zugewandt, wohin denn die kleinsten Körper, natürlich in feiner Verteilung, gelangen, die sie direkt in den Blutkreislauf einbrachten, meistens durch intravenöse Injection.

Foà (20) fand nach Injection von Tusche in die Venen von Fröschen die Lymphgefässe des Blasenhalses davon erfüllt.

Busch (5) stellte eine grössere Anzahl von Versuchen an, um einen genauen Aufschluss über die Verschleppung von Fett nach Knochenmarkzertrümmerung bei Kaninchen zu erhalten. Injicierte er unter hohem Druck Zinnober in Oel suspendiert in die vorher mit Draht zertrümmerte Markhöhle, so entleerte sich noch während der Injection — d. h. in weniger als 1 Minute — viel von der Masse aus der mit einer Canüle in ihrer Wand versehenen Vena cava, und die Lungencapillaren erwiesen sich nach 1 Minute schon strotzend mit der Masse gefüllt. Denselben Befund erhielt er bereits nach 15 Minuten, wenn er den Druck bis auf ein Minimum herabsetzte.

Cohnheim (9) beobachtete die feineren Vorgänge an der entzündeten Cornea des Frosches, während er Carminsäure oder Anilinblau in das Venensystem, die Aorta oder in den Lymphsack von Fröschen einbrachte. Ein Unterschied liess sich bei diesen verschiedenen Versuchen nicht erkennen; stets traten nach einiger Zeit unter der Masse von Leukocyten einige hervor, die einzelne der Farbstoffkörnchen in sich beherbergten. Auch fiel ihm auf, dass von dem injicierten Farbstoff bald eine ausserordentlich grosse Menge in den Capillaren der Leber, weniger der Milz, sich ansammelte.

Wie Cohnheim an der Cornea, so sah Hering (13) an der Conjunctiva, wenn er durch den Höllensteinstift eine Entzündung derselben erregte, eine grosse Anzahl anilinhaltiger Eiterkörperchen auftreten, wenn er den Versuchshunden eine grössere Menge davon, 500 gr,

auf etwa 7 Stunden verteilt, einspritzte. Auch in den Lymphdrüsen, welche die Leberlymphe aufnehmen, fand er eine ziemliche Menge davon wieder.

Toldt (12) stellte seine Versuche in derselben Weise an und untersuchte dann ebenfalls die Lymphdrüsen im Ligamentum hepatoduodenale. Er fand dort nach Beendigung der Injection (— also etwa 7—8 Stunden seit ihrem Beginn —) die Farbstoffteilchen wieder, und zwar giebt er an, dass er das Anilinblau nie in den Follikeln und Markstängen, sondern nur in den Sinus gesehen habe, nie ganz frei, sondern auf oder in den Fasern, welche die Sinus durchziehen, oder in Lymphzellen.

Ponfick (15) spritzte Fröschen geringe Mengen Zinnobersuspension in die Bauchvene. Die anfangs sofort auftretende Rötung der Hautgefässe verschwand bisweilen schon nach 7 Minuten, die Farbe fand sich dann in Milz, Leber, Knochenmark und Niere angehäuft, und zwar von $^1/_4$ Stunde an nur in Zellen. Freie Zinnoberteilchen waren in geringer Menge vor Ablauf von 3 Stunden in den Lymphdrüsen zu sehen neben solchen, die in Zellen eingeschlossen waren; nie aber fand auch er wie Toldt Farbstoffteilchen in Follikeln oder Markssträngen. Manche Zinnoberkörnchen wurden sofort bei der Injection schon von Zellen aufgenommen. Auch Kaninchen- und Hundeblut wiesen bereits $^1/_4$ Stunde nach der Injection farbstoffhaltige Zellen auf. Ultramarin verhielt sich ebenso wie Zinnober. Im intervasculären Gewebe der Organe waren schon nach $^1/_2$ Stunde deutlich Farbepartikel zu erkennen.

Hoffmann und Langerhans (16) fanden an Meerschweinchen und Kaninchen nach intravenöser Injection den Zinnober erst vom 3. Tag an in den Lymphdrüsen der Porta hepatis, nie in Knochen oder Knorpel, wohl aber in den Zellen der Havers'schen Kanälchen. Im Übrigen bestätigten sie die Untersuchungen Ponfick's, auch bezüglich der schnellen Aufnahme der Farbstoffteilchen durch Zellen.

Am lebenden Frosch, und zwar an Schwimmhaut, Zunge und Mesenterium, konnte Siebel (32) erkennen, dass schon 10 Secunden nach intravenöser Injection von etwas Indigo alle Gefässe gefüllt sind, nach $^1/_4$ Stunde fast alle Farbe bereits von Zellen aufgenommen ist dann schnell ganz aus den sichtbaren Gefässen verschwindet und sich in den inneren Organen bei der Section wiederfindet.

Im Gegensatz zu Hoffmann und Langerhans erklärt Reitz (14) mit Bestimmtheit, nach intravenöser Zinnoberinjection einige Stunden später in dem Trachealknorpel den Farbstoff gefunden zu haben und ebenso auch in den Gelenkknorpeln. Auch sah er ihn im Bindegewebe und in den Epithelien des Respirations- und Darmtractus. Die Farbstoffmengen in den Knorpeln der Trachea nahmen bedeutend zu, wenn er durch Ammoniak einen Trachealcroup

erzeugte. Die Epithelien der Harnkanälchen, der Malpighi'schen Kapseln und der Harnblase zeigten auch öfters Zinnoberkörnchen als Einschluss; bezüglich der Milz und Leber bestätigt er die Befunde der übrigen Forscher.

Auspitz (17) wiederholte die genannten Versuche mit Reisstärkeemulsion und Jodstärke an Kaninchen, leider ohne genauere Zeitangaben. In den Lungen, der Leber und beiden Herzhöhlen fand er regelmässig, in Milz, Nieren und Gehirn seltener Stärkekörner wieder, teils in Zellen, teils frei.

Asch (28) bestätigt die Angabe Ponfick's, der an den Zellen der Leber, welche dort gerade den Farbstoff aufzunehmen pflegen, besondere histiologische Eigentümlichkeiten nachgewiesen hatte.

Genaue Zeitangaben macht Werigo (42). Schon 2 Minuten nach der Injection einer Carminaufschwemmung in Venen von Kaninchen wies eine grosse Anzahl von Endothelzellen der Lebercapillaren und viele weisse Blutkörperchen Körnchen des Farbstoffes auf, die Gefässe selbst waren strotzend damit gefüllt, auch in den Centralvenen war deutlich Farbe nachzuweisen; weniger war in der Milz enthalten.

Rütimeyer (25) experimentierte an Hunden mit ausserordentlich grossen Flüssigkeitsmengen (Milch, Farbe), die er in die Arteria femoralis einbrachte. In der Lymphe des Ductus thoracicus fand er schon nach 15 und 20 Minuten deutlich Teile der injicierten Substanzen wieder. Ebenso zeigten sich im Rückenlymphsack von Fröschen bereits 10 und 15 Minuten nach intravenöser Injection die characteristischen Beimengungen der eingespritzten Substanzen wieder.

Bringt man statt unbelebter Partikelchen Bacterien in die Blutbahn, so wiederholt sich anfangs genau derselbe Prozess wie bei jenen; sind die Bacterien nicht pathogen, so gehen sie später in den Organen zu Grunde; sind sie aber pathogen und zugleich zahlreich und virulent genug, so vermehren sie sich in den Organen und können schliesslich das gesammte Gefässsystem überschwemmen, so dass Toussaint (22) seiner Zeit sogar die Ansicht aussprach, dass der Tod solcher Versuchstiere durch die mechanische Verlegung der Capillaren und grösseren Gefässe besonders in den Lungen, bedingt sei.

v. Fodor (34) berichtet, dass grosse Mengen von injicierten Spaltpilzen binnen 4 bis 8 Stunden aus dem Blut gesunder Tiere verschwunden seien. Z. B. war von Typhusbacillen, die er in grösseren Mengen in die Venen von Kaninchen einspritzte, 4 Stunden später nichts mehr im Blute nachzuweisen. Ebenso waren hochvirulente Anthraxbacillen nach 4 Stunden gänzlich aus den Blutgefässen verschwunden, und erst nach 20—44 Stunden begannen sie dort wieder aufzutreten.

Beumer und Peiper (33) führten Typhusbacillen in den Blutkreislauf von Kaninchen und Meerschweinchen ein, 2 bis 3 Ösen Reincultur. 8 Stunden später fanden sich in Milz, Leber und Nieren wenige Bacillen, nach $9^1/_2$ Stunden enthielten auch die Axillar- und Inguinaldrüsen einige Bacillen, ebenso die Gekrösedrüsen. Die Mesenterialdrüsen, Milz und Leber eines schon nach $3^1/_2$ Stunden gestorbenen Meerschweinchens enthielten nur wenige Bacillen. Der Nachweis wurde stets durch das Culturverfahren erbracht.

Gamaleia (36) untersuchte die Organe von Lapins, denen er vorher in die Venen Culturen von Anthrax- und Tuberkelbacillen einspritzte; die Untersuchung wurde bei Anthraxbacillen frühestens nach 2 Stunden, bei Tuberkelbacillen nach 1 Stunde vorgenommen und jedesmal in Leber, Milz und Herzblut viele Bacillen aufgefunden.

Frank und Lubarsch (40) erwähnen unter einer grossen Anzahl anderer Beobachtungen auch eine kleine Versuchsreihe mit 3 Kaninchen, an denen sie nach intravenöser Injection von 0,5 ccm Bouilloncultur von Anthraxbacillen $4^1/_4$ Stunden später in der Leber durch Cultur Milzbrandbacillen nachweisen konnten.

An 19 Bacterienarten der verschiedensten Beschaffenheit beobachtete Wyssokowitsch (31) ihre Schicksale nach Einbringung in Venen von Hunden und Kaninchen. Alle waren nach 5—10 Minuten im Blut nachweisbar, verschwanden sehr rasch, traten aber, wenn sie geeignet waren, das Versuchstier zu tödten, später in immer grösseren Mengen wieder auf. In Milz, Leber und Knochenmark gelang es ihm überall, die Bacterien wiederzufinden, Micrococcus tetragenus z. B. schon nach 15 Minuten.

Werigo (42) wiederholte seine Versuche auch mit Anthraxbacillen-Reincultur und fand, genau wie bei seinen Experimenten mit Farbstoff, nach $2^1/_2$ Minuten fast alle Bacillen in den Lebercapillaren schon in Zellen eingeschlossen.

Wenden wir uns jetzt nach Besprechung der Versuche mit Injection in die Blutbahn zu dem wichtigen Gebiet der Resorption auf dem Blutwege, wobei die Aufnahme der Fremdkörper durch die Ansaugung der Venen und venösen Capillaren bewirkt zu denken ist, so müssen wir noch einmal der Arbeit von Busch (5) gedenken, der nach einfacher Zerstörung der Markhöhle an den Tibiae eines Kaninchens bereits nach wenigen Minuten das Fett in den Lungencapillaren wiedersah.

Schimmelbusch und Ricker (48) brachten weissen Mäusen in blutende Rückenwunden Tusche-Aufschwemmung ein, konnten diese aber erst 12 Stunden später deutlich in den innern Organen, auch in den Lymphdrüsen, nachweisen; doch geben sie selbst an, dass der Grund hierfür höchstwahrscheinlich darin zu suchen sei, dass einige

wenige Tuscheteilchen nie sicher als solche zu erkennen sind. Versuche mit Bacterien sind, wie ich noch anführen werde, von ihnen in grösserer Anzahl unternommen worden.

Colin (18) bediente sich des Kaninchens als Versuchstier; er brachte in eine blutende Wunde der Ohrspitze 1 Tropfen Milzbrandblut ein und amputierte das Ohr in Zeitabständen von $^1/_2$ Minute bis zu $1^1/_2$ Stunden „in gewisser Entfernung davon", einmal sagt er auch „in der Mitte des Ohrs". Von der grossen Reihe der so geimpften Tiere blieben nur die wenigen am Leben, denen vor Ablauf einer Minute nach der Infection die Ohrspitze amputiert worden war, fast alle Tiere, an denen dies erst eine Minute nachher oder noch später geschah, verendeten an Anthrax.

Zwei andre Forscher, Renault und Bouley (19), wandten das Glüheisen an, um die Bacterien, welche sie ihren Versuchstieren in blutende Wunden beigebracht hatten, womöglich zu vernichten. Indes erkrankten alle geimpften 13 Pferde an Rotz, obwohl nach 1 resp. 2 Stunden die Cauterisation vorgenommen wurde, und alle 22 Hammel wurden von Schafpocken befallen, obgleich schon 5, 8 und 10 Minuten nach der Inoculation das Glüheisen in Anwendung kam. In so kurzer Zeit waren also die Mikroorganismen schon in das Innere des Körpers aufgenommen.

Delafond (1) nahm eine Amputation des Kaninchenohrs vor 3 Stunden nach Impfung der Ohrspitze mit Anthraxblut, trotzdem verendete das Tier an Anthrax.

Rodet (26) impfte Lapins vermittelst einer Lanzette an der Ohrspitze mit Anthraxblut und amputierte das Ohr nach verschiedenen Zeiten. Die ersten 2 Versuchsreihen ergaben sehr widersprechende Resultate, die letzten aber waren völlig übereinstimmend, da er von 24 Tieren, an denen er die Amputation, bei 12 nach einer und bei den übrigen 12 nach $^3/_4$ Stunden, ausführte, kein einziges am Leben erhalten konnte.

Von 10 Lapins, die Davaine (37) in Hautwunden mit Anthraxblut inficierte und an denen er nach $^3/_4$ bis 3 Stunden die Cauterisation der Wunde ausführte, blieben nur 3 am Leben.

Schimmelbusch (47) hat nun, um diese Resultate nachzuprüfen, ausgedehnte Desinfectionsversuche mit 1 $^0/_{00}$ Sublimat-, 3 $^0/_0$ Carbol-, 5 $^0/_0$ Chlorzinklösung, rauchender Salpetersäure und dergleichen mehr unternommen, und zwar sofort, nachdem er blutende Wunden an Schwänzen weisser Mäuse mit sporenhaltiger Anthraxbacillen-Reincultur bestrichen hatte. Auch nicht ein einziges seiner sehr zahlreichen Versuchstiere gelang es ihm zu retten, obwohl er sogar zuletzt dazu griff, durch Kneten einzelne schon tiefer eingedrungene Bacillen herauszupressen. Legte er an der Spitze von Schwänzen weisser Mäuse ein 1 cm lange blutende Wunde an, inficierte sie mit

Saft einer Anthraxmilz und brannte den Schwanz an seiner Wurzel, 2 cm oberhalb der Wunde, mit dem Thermokauter ab, so konnte er nicht einmal dann noch das Tier am Leben erhalten, wenn er die Amputation 10 Minuten nachher vornahm. Nur in noch früherer Zeit, von 5 Minuten an rückwärts, war die Operation erfolgreich.

Diese Erfahrungen führten ihn dazu, mit Ricker zusammen (48) eingehende Untersuchungen über den Verbleib der Bacterien und über die zeitlichen Verhältnisse ihres Erscheinens in den inneren Organen anzustellen. Weissen Mäusen wurden tiefe blutende Schwanz- und Rückenwunden beigebracht und mit sporenreichen Anthraxbacillenculturen, Culturen von Staphylococcus, Bacillus pyocyaneus, Bacillus mycoides, Rosa Hefe, Micrococcus prodigiosus, Micrococcus tetragenus oder Pilzsporen von einer Aspergillusart inficiert. Die innern Organe und Blut aus dem Herzen wurden durch Culturverfahren oder Tierversuch auf Bacterien untersucht, und die Resultate entsprachen denen von Schimmelbusch's früherer Arbeit. So frühe Zeiten man auch wählte, man fand in der grossen Mehrzahl der Versuche auch hier schon die innern Organe inficiert, so z. B. beim Bacillus pyocyaneus und Bacillus mycoides bereits 5 Minuten nach geschehener Infection.

Die Versuche mit Anthraxbacillen, welche nur von $^1/_2$ Stunde an positive Resultate ergeben hatten, wiederholte mit besserem Erfolge Noetzel (53), der genau in derselben Weise weisse Mäuse inficierte. Der kürzeste Zeitpunkt, den er wählte, war 10 Minuten, und auch da fand er schon im Herzblut und den innern Organen durch Cultur überall Anthraxbacillen.

Im Gegensatz zu allen diesen Beobachtungen konnte Halban (50) nach Anlegung zweier blutender Stichöffnungen durch die ganze vordere Extremität von Kaninchen mit Nadeln, an die er Anthraxbacillen angetrocknet hatte, erst $22^1/_2$ Stunden später, bei Anwendung von Bacillus prodigiosus erst 4 Stunden später in Milz und Herzblut der Versuchstiere Bacillen auffinden.

Ich komme auf seine Resultate später eingehend zurück und werde versuchen nachzuweisen, dass sie zu einem Widerspruch gegen die Versuche der anderen Forscher nicht berechtigen.

Es dürfte demnach die Frage der Resorption von Bacterien auf dem Blutwege vorläufig zu einem gewissen Abschluss gelangt sein und dahin beantwortet werden können, dass Mikroorganismen der allerverschiedensten Art und Form ohne Unterschied bereits wenige Minuten nach ihrer Einbringung in blutende Wunden in den innern Organen nachgewiesen werden können. Es ist also zeitlich fast dasselbe, ob wir Fremdkörper in blutende Wunden einbringen oder direct in die Gefässe injicieren, und in diesem Falle haben wir ja Arbeiten

genug, welche uns das Verhalten auch von unbelebten Stoffen im Blutkreislauf erläutern, ein Verhalten, das in keiner Weise, wenigstens in der ersten Zeit, von dem der Bacterien abweicht.

Ich gehe jetzt zur Besprechung dessen über, was bisher über den Transport auf dem Lymphwege bekannt geworden ist.

Beginne ich mit der Injection von Substanzen direct in die Lymphbahn, so haben wir da drei Mitteilungen über Versuche an Fröschen zu berücksichtigen.

Hoffmann und v. Recklinghausen (10) brachten Zinnober in die Schenkellymphsäcke ein und beobachteten, dass sich das Pigment, fast ganz in Leukocyten oder Zellen des Parenchyms eingeschlossen, in Leber, Niere und besonders in der Milz nach einigen Tagen wiederfand.

Cohnheim (9) giebt an, dass das Auftreten farbstoffhaltiger Zellen in der entzündeten Cornea keine wesentlichen Unterschiede zeige, ob man nun die Farbe in die Blutbahn oder den Lymphsack einbringe.

Siebel (32) dagegen, der die Schwimmhaut des lebenden Tiers direct beobachtete, sah dort den Farbstoff erst $^1/_2$ Stunde nach der Injection in den Rückenlymphsack auftreten, nur in Zellen, während bei intravenöser Injection schon 10 Secunden nachher alle Capillaren von Farbe erfüllt gewesen waren.

Ein besonderes Interesse haben von jeher die serösen Höhlen für die Frage der Resorption gehabt, und zwar vor allem die Bauchhöhle.

Schon v. Recklinghausen (3) versuchte hierüber Klarheit zu schaffen an der Hand von Injectionen verschiedener Stoffe in die Bauchhöhle von Kaninchen und konnte bei einem Injectionsquantum von 20—30 ccm Suspension schon nach $1^1/_4$ Stunden z. B. Öl in den Lymphgefässen der thoracalen Zwerchfellseite nachweisen.

Chrzonszczewski (4) sah nach Einbringung von 5—10 ccm Carminlösung in die Peritonäalhöhle von Kaninchen und Meerschweinchen sehr bald alle Lymphgefässe der abdominalen Zwerchfellseite sich rot färben und fand schon 10—15 Minuten nach der Injection Carmin im Harn.

Ähnliche Angaben machen Ludwig und Schweigger-Seidel (6), Schweigger-Seidel und Dogiel (7) und Rajewski (21).

Dybkowski (8) bemerkt, dass auch die Pleura im stande sei, feste Bestandteile aufzunehmen, indes nur ihr costaler Abschnitt, in dem er Farbstoff 24 Stunden nach Einbringung von 12 ccm gefärbter Flüssigkeit in die Brusthöhle nachweisen konnte.

Afanassiew (11) experimentierte an Hunden und Kaninchen, in deren Brusthöhle er 15—30 ccm Carminsuspension einspritzte.

Bereits nach 5 Minuten hatten eine Anzahl von Pleuraendothelzellen Farbstoff aufgenommen, und nach 20 Minuten waren deutlich rot gefärbte Lymphcapillaren sichtbar. Auch er überzeugte sich davon, dass die Pleura pulmonalis sich nicht an der Resorption beteiligt. Injicierte er 30—50 ccm Carminlösung in die Bauchhöhle, so war der Befund derselbe wie in der Pleurahöhle zu dieser Zeit.

Brachte Auspitz (17) Meerschweinchen 5 gr Jodstärkemilch in die Peritonäalhöhle, so waren 1 Stunde später im Blute der Ohren Stärkekörner vorhanden.

Wegner (23) fand 1 Stunde 55 Minuten nach Injection von 25 ccm filtrierter Jauche in die Bauchhöhle eines Kaninchens Bacterien im Blut des Tieres, auch defibriniertes Blut, Kohle, Tusche und Milch wurden schnell aufgenommen.

Beck (45) sah die ersten Stärkekörner im Ductus thoracicus 1—2 Stunden nach Einverleibung in die Peritonäalhöhle erscheinen.

Muscatello (49) injicierte Kaninchen und Hunden Carmin und andre Stoffe zu 15 ccm Suspension für je 1 Kilo Tier und sah schon 5—7 Minuten später diese Stoffe in den retrosternalen und mediastinalen Lymphdrüsen auftreten, nach 6 Stunden in allen innern Organen, und nach 16 Stunden auch in den axillaren und poplitealen Lymphdrüsen.

Sulzer's (51) Befunde stimmen mit denen der übrigen Autoren im Allgemeinen überein.

Beumer und Peiper (33) spritzten Hausmäusen einen oder mehrere Tropfen einer verdünnten Typhusbacillenreincultur in die Bauchhöhle und untersuchten nach 2 Stunden und später mit positivem Erfolg die innern Organe und die mesenterialen Lymphdrüsen. Dasselbe Resultat erhielten sie, wenn sie sich statt der Typhusbacillen des Bacillus subtilis, Becillus prodigiosus oder andrer Bacterien bedienten. Selbst in den Axillar- und Inguinaldrüsen konnten sie schon nach 3 Stunden Bacillen durch Cultur nachweisen.

Noetzel (52) endlich, der mit peinlicher Vermeidung einer Infection der Bauchwunde grossen Kaninchen sehr geringe Mengen hochvirulenter Anthraxbacillen intraperitonäal beibrachte, sah sie im Blut der Tiere schon 10 Minuten später auftreten.

Was nun das Schicksal von Fremdkörpern betrifft, die man ins Bindegewebe direct unter Vermeidung jeglicher Blutung einbrachte und bei denen man glaubte, einen Transport ausschliesslich auf dem Lymphwege annehmen zu müssen, so sind der Einzelangaben darüber nicht gerade wenige, ausgedehnte Versuchsreihen jedoch nur spärlich vorhanden.

Schweigger-Seidel (2) berichtet, dass er schon $^3/_4$ Stunden nach Einreibung von Carmin in flache Schnitte der Darmwand und nach Injection dieses Farbstoffs unter die Kopfhaut von Hunden im

Ductus thoracicus, beziehungsweise dem entsprechenden Lymphstamm reichlich Carmin gefunden habe, und macht daraus den Schluss, dass damals schon die regionären Lymphdrüsen hätten passiert sein müssen.

15 Minuten nachdem Busch (5) in die zerstörte Markhöhle der Tibia von Kaninchen zinnoberhaltiges Olivenöl unter geringem Druck eingespritzt hatte, konnte er bereits in den Lymphdrüsen Teile dieser Masse nachweisen; und in einem Versuch, in dem er nach der Injection alles, was von selbst wieder aus den Öffnungen herauslief, hatte ausfliessen lassen, waren nach 2 Stunden die Knielymphdrüsen in allen Teilen ihrer Gewebe mit Zinnoberöl durchsetzt, auch in den Beckendrüsen waren Teilchen der Injectionsmasse vorhanden.

Reitz (14) giebt mit Bestimmtheit an, in den Trachealknorpeln Zinnober gefunden zu haben, nachdem er einige Tage vorher die freigelegte Aussenfläche der Luftröhre eines Kaninchens damit bestrichen und die Haut darüber vernäht hatte.

Dass Reisstärke in Milch suspendiert und Oel nach subcutaner Injection bei Kaninchen und Meerschweinchen schliesslich im Blut und den Organen sich wiederfindet, hat Auspitz (17) nachgewiesen, und in einem Fall findet sich auch die bestimmte Zeitangabe, dass er von 8 gr subcutan eingespritzter Reisstärkemilch nach 1 Stunde Partikel hat im Ductus thoracicus wiederfinden können.

Wilhelm Müller (24) beleuchtete die Veränderungen in den regionären Lymphdrüsen bei Resorption grosser experimentell hergestellter Haematome. Er brachte sie zu stande durch subcutane Durchschneidung der grossen Gefässe einer vorderen Extremität beim Hund und untersuchte die Achseldrüsen. Schon nach 40 Minuten waren die Randsinus und Marklymphräume z. T. mit roten Blutkörperchen angefüllt, dies verstärkte sich immer mehr, nach 22 Stunden waren die Blutkörperchen bis zum Drüsenhilus gelangt, nach 24 Stunden fand er im Ductus thoracicus grosse Mengen von ihnen.

Nissen (39) impfte unter Vermeidung von Blutung ein Kaninchen an der Spitze des Ohrs mit Anthraxbacillen und amputierte das Ohr mit dem Thermokauter $^3/_4$ Stunden später direct am Ansatz: das Tier verendete trotzdem an Milzbrand. Ein zweiter Versuch derselben Art fiel dagegen negativ aus, und 2 Versuche mit 1 Stunde Zwischenzeit verliefen in derselben Weise. Erst 3 Stunden nach der Impfung rettete die Operation regelmässig dem Tier das Leben nicht mehr. Impfung an der Fusspitze und nachfolgende Absetzung des Beins im Oberschenkel hatte nach $^3/_4$stündiger Zwischenzeit keine Erkrankung zur Folge, nach 3 Stunden jedoch war das Tier durch den Eingriff nicht mehr zu retten. Ferner untersuchte Nissen die auf den Iliacalgefässen gelegenen Lymphdrüsen von Kaninchen, denen er bestimmte Zeit vorher 0,5 ccm einer Aufschwemmung von sporenhaltiger Anthraxbacillen-Kultur mit Tusche unter die Unterschenkelhaut gespritzt

hatte. Schon nach Ablauf von $1^1/_2$ Stunden waren die Drüsen im stande, weisse Mäuse, denen sie unter die Haut genäht wurden, an Anthrax sterben zu lassen. Wurde als Infectionsmodus die Anlegung einer Hauttasche am Unterschenkel benutzt, in die Milzbrandbacillen mit Tusche eingebracht wurden, so dauerte es 4 Stunden, bis der angegebene Tierversuch gelang.

Frank (40) gelang es weder 3 noch 8 Stunden nach subcutaner Injection von Anthraxsporen bei Meerschweinchen, in Blut oder innern Organen Bacillen mikroskopisch oder durch Cultur nachzuweisen. Die gemeinsam mit Lubarsch (40) angestellten Versuche, bei denen Meerschweinchen an der vorderen Extremität in der genannten Weise infiziert und dann ihr Blut und ihre Organe, bisweilen auch die Achseldrüsen durch Cultur untersucht wurden, ergaben, dass erst von 17 Stunden nach der Injection an in den Organen und im Blut und erst von 19 resp. 20 Stunden an die Lymphdrüsen Bacillen enthielten. Nach 20 Stunden war auch mikroskopisch der Bacillengehalt zu erkennen. Doch sei hier gleich bemerkt, dass die Autoren erst von 12 Stunden an die Untersuchungen vornahmen.

Positive Resultate bei Untersuchung des Blutes und der Organe von Ratten erhielt Kurt Müller (43) schon 4 Stunden nach subcutaner Injection von Anthraxbacillen.

Schimmelbusch und Ricker (48) konnten nach Einreiben einer Anthraxsporenaufschwemmung in Hauttaschen auf dem Rücken weisser Mäuse 4 Stunden später den Nachweis von Milzbrandbacillen im Blut und den Organen durch das Culturverfahren liefern. Bei subcutaner Injection hingegen von Anthraxsporen oder Bacillus mycoides zeigten schon nach 2 Stunden resp. 2 Stunden 10 Minuten die Organe Bacteriengehalt. Früher als zu diesen Zeiten gelangen auch Versuche mit anderen Bacterien nicht.

Im Gegensatz zu ihren Resultaten fand Halban (50) bei keinem seiner zahlreichen Experimente mit subcutaner Injection verschiedener Bacterienarten an Kaninchen, bei denen Intervalle von 5 Minuten bis zu 24 Stunden in allen Abstufungen gewählt wurden, auch nur einen Mikroorganismus im Herzblut, in der Milz, oder der Leber, von der aber nur in 2 Fällen ein Stückchen untersucht wurde, wieder.

In diesem Punkt sind also die Ansichten recht geteilt. Während Halban, wie gesagt, nie Bacillen im Blut auftreten sah, gelang es Frank und Lubarsch erst von 17 Stunden an sie dort zu entdecken, K. Müller giebt eine Zeitdauer von 4 Stunden an, während Schimmelbusch und Ricker sie bereit nach 2 Stunden resp. 2 Stunden 10 Min. in den Organen nachweisen konnten.

In den Achseldrüsen dagegen fand Halban (er hatte die Injection an den vorderen Extremitäten vorgenommen) stets die Bacterien wieder, und zwar Anthrax frühestens nach 1 Stunde 45 Minuten (Nissen

1½ Stunde), Staphylococcus pyogenes aureus aber schon nach 5 Minuten, Streptococcus pyogenes nach 9½ und Bacillus subtilis nach 10 Minuten. Ebensowenig wie nach subcutaner Injection konnte er nach subcutaner Verreibung in eine Hauttasche die eingebrachten Bacterien im Blutkreislauf auffinden. Der Transport nach den Lymphdrüsen dauerte länger als bei den vorgenannten Versuchen; nach 3 Stunden 59 Minuten waren die ersten Exemplare von Staphylococcus pyogenes aureus, nach 9 Stunden (Nissen 4 Stunden) die von Anthraxbacillen dort durch Cultur nachzuweisen. Nach Anlegung von je zwei stark blutenden Stichwunden durch die ganze Dicke des Vorderarms von Kaninchen, welche er mit einer Nadel ausführte, an der er verschiedene Bacterienarten hatte antrocknen lassen, war eine Infection der Achseldrüsen nach den Resultaten seiner Culturversuche bei Staphylococcus nach 1 Stunde 11 Minuten, bei Anthraxbacillen nach 2½ Stunden, beim Fränkel-Weichselbaum'schen Diplococcus nach 3 Stunden 20 Minuten, beim Bacillus prodigiosus aber schon nach 5 Minuten zuerst zu erkennen. Nach einer in gleicher Weise hervorgebrachten Infection mit Anthraxbazillen konnte er noch 2 Stunden 40 Minuten später durch Exarticulation im Schultergelenk das Tier am Leben erhalten. Über die mikroskopische Untersuchung von Lymphdrüsen auf Bacterien giebt er an, dass er erst dann im stande war sie aufzufinden, wenn die Drüsen bereits erhebliche makroskopisch erkennbare Veränderungen erlitten hatten.

Noetzel (53) teilt mit, dass er 10 Minuten nach Infection einer frischen Wunde an der vorderen Extremität eines Kaninchins mit Anthraxbacillen diese durch Culturverfahren in den Achseldrüsen nachweisen konnte, ohne aber, wie das Halban thut, zu behaupten. sie wären auf dem Lymphwege dorthin gelangt.

Über das, was wir bisher von der Resorption auf dem Lymphwege erfahren haben, ist im Grossen und Ganzen folgendes zu berichten: Die Geschwindigkeit der Aufnahme fester Bestandteile von der Bauchhöhle und von den Lymphsäcken (Frosch) aus entspricht etwa der bei der Blutresorption. Über den Transport vom Bindegewebe aus haben wir verschiedene Angaben. Nissen zeigte an einem wenn auch vereinzelten Amputationsversuch, dass eine Strecke von ca. 11 cm am Kaninchenohr unter Umständen in ¾ Stunden auf dem Lymphwege passiert werden kann. Rote Blutkörperchen sah W. Müller zuerst nach 40 Minuten in den regionären Lymphdrüsen erscheinen. Bezüglich der Bacterien wurden durch Culturverfahren gefunden: Anthraxbacillen von Nissen und Halban nach subcutaner Injection 1½ resp. 1¾ Stunden später in den regionären Lymphdrüsen; von Halban nach subcutaner Injection der Staphylolococcus aureus 5 Minuten später; Streptococcus 9½ und Bacillus subtilis 10 Minuten später.

Ein Erscheinen in der Blutbahn nach subcutaner Injection beobachteten Schimmelbusch und Ricker an Anthrax- und Subtilisbacillen nach 2 Stunden resp. 2 Stunden 10 Minuten, Kurt Müller an Anthraxbacillen nach 4 Stunden.

Auf einige dieser Angaben wird nach Mitteilung der eigenen Versuche noch einmal zurückzukommen sein.

Eigene Versuche.

Methodik.

Es erscheint mir zweckmässig, den Protokollen und Besprechungen einen Abschnitt über die Methodik, deren ich mich bei Anstellung und Ausarbeitung meiner Versuche bedient habe, vorauszuschicken, da man einerseits bei zusammenhängender Beschreibung ein klareres Bild davon erhält, und weil ferner die Protokolle und ausführenden Bemerkungen dann wesentlich gekürzt und übersichtlicher gestaltet werden können.

a) Material.

Ich bediente mich zu meinen Versuchen stets ausgewachsener Kaninchen, einerseits weil ich bei einer Reihe von Experimenten der vorzüglich dazu geeigneten Ohren bedurfte, andrerseits da ich in gewissen Versuchen mit den Befunden Halban's und Nissen's vergleichbare Resultate bekommen wollte, die das gleiche Tier benutzt hatten. Natürlich wählte ich nur gutgenährte, gesund aussehende Tiere und achtete besonders darauf, dass die Ohren von Ekzemen oder andern Erkrankungen völlig frei waren.

Die Substanzen, die ich in den Tierkörper einführte, waren Bacterien einerseits und Farbstoffe andrerseits. Von ersteren wählte ich einen Vertreter pathogener Art, den Anthraxbacillus, und den nichtpathogenen Bacillus subtilis. Die Culturen waren 24 Stunden alt; beide waren, wie mikroskopische Präparate lehrten, sporenfrei und die Anthraxbacillen bewiesen ihre Virulenz durch den positiven Ausfall eines Impfversuchs an einer weissen Maus.

Beide Bacillenarten boten für mich noch deshalb besondere Vorzüge, weil sie wegen ihrer etwa gleichen Form und Grösse Unterschiede in Bezug auf etwaige mechanische Momente bei der Resorption nicht bieten konnten. Mit Absicht vermied ich sporenhaltige Culturen, absichtlich habe ich auch Abstand genommen von der Verwendung der Kokken, deren Verhalten gegenüber den Bacillen ja sicher von grossem Wert gewesen wäre zu beobachten; denn da ich die Resultate meiner Impfversuche auf mikroskopischem Wege gewinnen wollte, und zwar durch Untersuchung der Lymphdrüsen und der Impfstelle selbst, und da ich mich zur Färbung der Mikroorganismen des Gentianavioletts nach Weigert's Angaben bediente, so hätten im einen Fall die lebhaft sich tingierenden chromophilen Körperchen Flemming's eine Entscheidung, ob es sich um Kokken handle oder nicht, unter Umständen unmöglich gemacht, und in beiden Fällen hätten die trotz aller Vorsicht doch in einzelnen

Präparaten vorhandenen kleinen Farbstoffkrümel, die nicht selten einem Coccus vollkommen glichen, von Bacillen aber stets ohne grosse Mühe zu unterscheiden waren, den Wert des Versuches sehr in Frage gestellt.

Einen weiteren Versuch machte ich mit sporenfreier Anthraxbacillencultur, die durch 5 Minuten langes Kochen mit 2 ccm Aqua destillata abgetötet worden war, um zu erfahren, ob und welche Abweichungen in der Resorption dieser abgetöteten und in ihrer Form nicht wesentlich veränderten, aber vielfach zu Klumpen zusammengebackenen Bacillen gegenüber derjenigen der intakten Bacillen beständen.

Von Farbestoffen bediente ich mich im Anfang mehrfach der chinesischen Tusche in wässeriger Aufschwemmung, kam aber sehr bald von ihr wieder ab, weil, wie schon Schimmelbusch und Ricker betonen, es ganz unmöglich ist, ihre einzelnen fein verteilten Körner, und darauf musste ich gerade Gewicht legen, als solche sicher wiederzuerkennen. Vielmehr wandte ich mich sehr bald dem seit mehreren Jahrzehnten mit Recht gern benutzten Zinnober zu, dessen feinste Partikelchen stets noch bei auffallendem Licht an ihrem roten Glanz mit Bestimmtheit zu diagnostizieren sind und der den Vorzug besitzt, in den Körperflüssigkeiten völlig unlöslich zu sein, so dass chemische Wirkungen ausgeschlossen waren. Er war so fein gepulvert, dass eine ausserordentlich grosse Menge seiner Partikelchen an Grösse auch den kleinsten bekannten Kokken nachstand.

Die Wahl meines Impfmaterials bezweckte also einmal, zu erfahren, ob ein Unterschied bestehe in der Resorption pathogener und nichtpathogener Bacterien, und zweitens, ob und inwieweit vielleicht die Grösse und Form der eingeführten Partikelchen von Einfluss sind auf ihre Verschleppung.

b) Anordnung und Verwertung der Versuche.

Der erste Teil meiner Arbeit beschäftigt sich mit der Frage, was am Orte der Einbringung von fremdartigen Stoffen geschieht.

Vorzüglich bewährte sich mir für die Prüfung dieser Frage das Kaninchenohr. Einmal konnte für die Stelle der Impfung (Nadelstich durch die ganze Dicke des Ohrs) stets mit ziemlicher Sicherheit die fast genau gleiche Stelle gewählt werden, da die Anordnung der Ohrgefässe fast gar nicht variiert. Ferner bietet es für die mikroskopische Durchmusterung, besonders für das Suchen nach vereinzelten Farbkörnchen oder Bacterien mit Oelimmersion den unschätzbaren Vorteil gegenüber allen andern Körpergegenden, dass ein Übersehen fast sicher dadurch auszuschliessen ist, dass man erst die schmale Gewebsschicht auf einer Seite des Ohrknorpels durchmustert und dann die auf der andern.

Stets legte ich die Stichöffnung unterhalb der hinteren Arcade *) an, etwa 1 cm oberhalb einer Horizontalen, durch die Mitte des Ohrs und zwar an einer dort befindlichen, mehr nach dem mittleren Gefässstrang hin gelegenen, makroskopisch keine Gefässe aufweisenden Stelle. Hier durchstach ich das Ohr mit einer durch Ausglühen sterilisierten Nadel, die natürlich bei allen Versuchen eine genau gleiche war. Die Nadel war armiert mit den früher erwähnten Substanzen, und zwar benutzte ich bei den Versuchen mit lebenden Bacterien die Masse, welche ich durch Abstreifen der Culturfläche mit der Platinöse gewann, bei denen mit abgetöteten Anthraxbacillen das Sediment der gekochten Masse, bei den Farbstoffen eine mit wenigen Tropfen Aqua destillata gut verriebene Quantität von derselben Menge. Ich liess davon eine Portion an die Nadel ganz leicht antrocknen und durchstach von der medialen zur lateralen Seite das Ohr. Dabei wurde aber von der grösstenteils noch feuchten Masse so viel abgestreift, dass ich mich, um überhaupt etwas in den Stichkanal hineinzubringen, veranlasst sah, die Substanz nachträglich mit der Nadel direct auf und durch die Öffnung hindurch zu bringen, so dass sie jenseits sichtbar wurde. Dann führte ich die Nadel auch stets noch einmal von der lateralen zur medialen Seite durch die Öffnung. Alles das wiederholte ich in genau gleicher Weise bei jedem Versuch, und es gelang mir dadurch, die ganzen Wände der Stichöffnung mit gleichmässigen Mengen des Impfmaterials zu bestreichen, wie ich mich stets am mikroskopischen Präparat überzeugen konnte. Eine makroskopisch sichtbare Blutung erhielt ich in keinem meiner Versuche.

Eine Desinfection der Ohren selbst vorzunehmen habe ich für unzweckmässig gehalten und deshalb unterlassen, da solche Manipulationen, wenn sie wenigstens gründlich sein sollten, so starke Veränderungen der Circulationsverhältnisse, natürlich auch des Lymphstroms, zur Folge gehabt hätten, dass meine Resultate zweifelhaft geworden wären. In einigen Fällen erwies es sich aber als nötig, die Haare in der Gegend der Impfstelle zu kürzen, um den Stich an der richtigen Stelle ausführen zu können. Das geschah mit wenigen Scheerenschlägen stets mit Vermeidung jeglicher Verletzung; indes war selbst diese einfache Berührung des Ohrs von einer plötzlichen, wenn auch nur wenige Augenblicke dauernden arteriellen Hyperämie gefolgt, so dass ich noch so lange mit der Impfung wartete, bis sie wieder völlig geschwunden war. Der Mangel der Desinfection ist nicht von Einfluss auf meine Resultate gewesen; denn trotz eifrigen Suchens ist es mir nie gelungen, Schmutzteile oder von den eingebrachten Bacterien abweichende Formen im Stichkanal oder im Gewebe zu finden.

Eine kleine Modification musste ich noch in einem Versuche mit Zinnober anbringen, um auszuschliessen, dass mikroskopisch

*) Die Gefässe des Kaninchenohrs verlaufen von der Basis nach der Spitze zu als ein je am vorderen und hinteren Ohrrand hinaufziehender und ein dritter mitten zwischen den zwei vorigen liegender grösserer Gefässstrang; alle drei vereinigen sich kurz vor der Ohrspitze zu zwei Arcaden, einer vorderen und einer hinteren.

kleine Teilchen dieser Masse, wie in einem früheren Versuch, auf die Oberfläche des Ohres gerieben wurde und es als denkbar erscheinen liessen, dass von ihnen einige vom Mikrotommesser in den Schnitt selbst verschleppt sein könnten. Deshalb zog ich um die Stelle, die ich durchstechen wollte, auf beiden Seiten des Ohrs einen Ring von Lanolin, der in der Mitte ein Feld von ungefähr 7 mm Durchmesser frei liess. Nach Vornahme der Impfung verengerte ich diesen Ring noch ein wenig, ohne jedoch eine Vermischung von Lanolin mit Farbe herbeizuführen. Dass während der Zeit bis zur Amputation des Ohrs nichts wesentliches an diesem Verhalten geändert worden war, war deutlich zu erkennen und wurde auch später durch den mikroskopischen Befund bestätigt.

War das Tier nun geimpft worden, so wurde es vorsichtig auf den Fussboden gesetzt und verhielt sich dort meistens ganz ruhig, nie sah ich es seine Ohren mit den Pfoten berühren. Bisweilen liess es das geimpfte Ohr herunterhängen, stets nur für ganz kurze Zeit; meist hielt es beide Ohren aufrecht. Niemals wurde es selbstverständlich an den Ohren angefasst.

Nach $1^1/_2$ Stunden wurde das geimpfte Ohr durch einen oder zwei Scheerenschläge amputiert und, auf Kork festgesteckt, in Formol und Alkohol gehärtet und in Paraffin eingebettet, nachdem es vor dem Einbringen in Paraffin in einzelne genau bezeichnete Stücke zum Zwecke des späteren Schneidens zerlegt worden war. Meistens geschah diese Zerlegung so, dass ein Mittelstück von 2 cm Höhe und 2 cm Breite entstand, in dessen Mitte die Stichstelle gelegen war; dazu das daran anschliessende Stück der Ohrspitze und das der Ohrbasis von je 2 cm Breite und $1^1/_2$ cm Höhe. Diese zerlegte ich mit einem grossen Schanze'schen Mikrotom neuester Construction in Serienschnitte von je 20 μ Dicke, die ein völliges Durchmustern gestattet. Von diesen Schnitten wurde bis zu einer Entfernung von 4 bis 5 mm proximal- und distalwärts der Impfstelle durchschnittlich jeder 2. bis 3. Schnitt je nach der Güte aufgehoben und die Nummer des Schnittes sorgfältig notiert.

Es war nämlich nicht jeder Schnitt zu brauchen; denn das Kaninchenohr, das 2 sehr resistente und behaarte Oberhautflächen und in der Mitte eine kräftige Knorpelplatte besitzt, ist nicht gerade das beste Material zum Schneiden. Indes konnte ich durch Übung erreichen, dass ich fast ausschliesslich über gute und klare Schnitte verfüge.

In grösserer Entfernung von der Stichstelle nahm ich dann jeden 5. Schnitt; bei den mit Zinnober geimpften Ohren gestattete ich mir, wie ich nach Lage der Dinge wohl verantworten konnte, weiterhin nur jeden 10. und wohl auch zuweilen jeden 15. Schnitt aufzubewahren. Die Präparate, soweit es sich um Bacterieninfection handelte, färbte ich nach Vorfärbung mit Grenacher'schem Alaun-carmin mit Anilinwasser-Gentianaviolett, wenn ich es mit Farbstoff als Impfmaterial zu thun hatte, mit Haemalaun. Die Untersuchung

geschah nach Anwendung schwächerer Systeme stets mit der Zeiss'schen Oelimmersionslinse $^1/_{12}$ und dem Ocular Nr. 4.

Wenn man nun bedenkt, dass jedes der mit Bacillen geimpften Ohren, von denen ich 4 in dieser Weise zerlegte, nicht unter 250—300 Schnitten lieferte, die mit Zinnober versehenen Ohren etwas weniger, und dass jeder Schnitt, sobald ich etwa 1 mm von der Stichstelle mich entfernt hatte, wenigstens bei den ersten 4 Ohren nicht unter $^1/_2$ Stunde zur Durchmusterung mit Oelimmersion bedurfte, so wird man es mir sicher nicht verdenken können, dass ich nicht noch zu früherer Zeit als $1^1/_2$ Stunden eine Versuchsreihe anstellte, so gern ich auch hierüber Aufschluss zu gewinnen versucht hätte.

Dass ich gerade den Zeitraum von $1^1/_2$ Stunden wählte, damit hat es folgende Bewandtnis: Nissen hatte, wie früher berichtet Anthraxbacillen $1^1/_2$ Stunden, Halban $1^3/_4$ Stunden frühestens nach subcutaner Injection in den regionären Lymphdrüsen durch das Culturverfahren wiedergefunden. Nach Vollendung einer gleich zu besprechenden der mikroskopischen Nachprüfung dieser Angaben dienenden zweiten Versuchsreihe entstand von selbst der Wunsch, über die Veränderungen an einer Impfstelle zu der gleichen Zeit unterrichtet zu sein.

In der Darstellung empfahl es sich natürlich, die Impfstelle an erster, die Drüsen an zweiter Stelle zu behandeln.

Ich habe jetzt die Art und Weise näher zu beschreiben, mit der bei der 2. Versuchsreihe vorgegangen wurde.

Operirt wurde, wie früher bemerkt, stets an Kaninchen, auch waren die Impfmaterialien genau dieselben. Nur ein Versuch mit durch Kochen abgetöteten Anthraxbacillen ist unterblieben.

Die Impfung nahm ich durch subcutane Injection vor, und zwar verteilte ich je 1 Öse Reincultur in 2 ccm Aqua destillata und bei Farbstoffen wurde eine gleiche Quantität davon in der genannten Menge Wassers fein verrieben.

Zwar sind 2 ccm für ein Kaninchen recht viel; aber wo Halban sich ebenfalls stets dieser Quantität bedient hatte, musste ich mich ihm natürlich, um vergleichbare Resultate zu bekommen, anschliessen.

An der Innenseite der vorderen Extremität, und zwar über dem Ellenbogengelenk, hob ich, nachdem ich dort die Haare kurz geschnitten hatte, eine Hautfalte empor, führte die Canüle einer vorher durch Kochen sterilisierten und mit der Injectionsmasse gefüllten Pravaz'schen Spritze ein und injicierte nach der Peripherie des Gliedes zu. Nach dem Herausziehen der Canüle beobachtete ich nie ein Ausfliessen der eingespritzten Suspension.

Eine Desinfection vorzunehmen hielt ich aus früher erörterten Gründen nicht für geboten.

Nach der Impfung wurden die Tiere wieder sich selbst überlassen und verhielten sich meistens ganz ruhig. Nach $1^1/_2$ Stunden wurden sie durch Nackenschlag getötet. Dann liess ich durch einen Assistenten

die geimpfte Extremität in Abduction halten, schor mit einer sterilisierten Scheere die Haare der Achselhöhle kurz, führte mit sterilem Messer einen grossen Schnitt durch die Haut dieser Gegend, präparierte die Haut zurück und exstirpierte mit neuen sterilisierten Instrumenten die Lymphdrüsen der Achselhöhle einzeln oder zu mehreren zusammen. Die am meisten distal gelegene Lymphdrüse war durchschnittlich 5 cm, die am weitesten proximal gelegene ungefähr $6^1/_2$ cm von der Einstichstelle der Canüle entfernt. Die exstirpierten Drüsen härtete ich in Formol und Alkohol und bettete sie in Paraffin ein. Sie wurden in Serienschnitte von 10 μ Dicke zerlegt und in der früher genannten Weise gefärbt und untersucht.

Die Schwierigkeit, die es bereitet, einen grösseren Schnitt, der keinen sichern Anhaltspunkt für die Orientierung bietet, mit der Immersionslinse wirklich ganz zu durchmustern — die meisten Schnitte beanspruchten $^3/_4$ bis 1 Stunde Arbeit —, wird es verständlich machen, dass ich nur etwa die Hälfte aller Schnitte — aufbewahrt wurden sie alle — einer genauen Durchsicht mit Immersion unterworfen habe. Doch genügen sie vollauf, um meinen Befunden eine hinreichende Stütze zu verleihen. Die genannten Erwägungen lassen es auch verstehen, dass ich bisher noch nicht genügend Zeit gefunden habe, eine gleiche Versuchsreihe mit noch kürzerer Zwischenzeit als $1^1/_2$ Stunden anzustellen.

Dass ich gerade an der vorderen Extremität injicierte, hat seinen Grund darin, dass die Exstirpation der Achseldrüsen viel einfacher ist, als die der Inguinaldrüsen, was ja auch Halban mit Recht hervorhebt.

An den Ohren selbst eine subcutane Injection einer irgendwie messbaren Flüssigkeitsmenge vorzunehmen, ist wegen der ausserordentlichen Straffheit der Haut, die ein Eindringen der Flüssigkeit sehr erschwert und ihr nachträgliches Ausfliessen sehr erleichtert, unmöglich.

Einige Experimente, die ich unternahm, um für die Erklärung meiner Befunde einen weiteren Anhalt zu gewinnen, und die sich an die erste Gruppe meiner Versuche anschliessen, deren Technik auch fast ganz der damals beschriebenen gleicht, werde ich mit ihren kleinen Abweichungen im Anschluss an ihre Besprechung erläutern.

Nunmehr will ich mich zu meinen Versuchen selbst wenden.

I. Hauptgruppe.

Versuche mit Einführung von Fremdkörpern in eine Stichwunde.

1) Virulente Anthraxbacillen.

a) Versuch II (6. IX. 97):

Kaninchen — rechtes Ohr — Stichinfection. Getötet nach $1^1/_2$ Stunden durch Nackenschlag.

Befund: Gehe ich von dem letzten Schnitt auf der distalen Seite der Impfstelle über diese hinaus nach der Seite der Ohrspitze hin, so treffe ich in einer Entfernung von 12460 μ distalwärts vom Beginn der Impfstelle auf den ersten Bacillus. Er liegt frei zwischen einigen Bindegewebslamellen.

Schon in dieser Entfernung fällt der grosse Reichtum der Gefässe an polynucleären Leukocyten auf, und auch ausserhalb derselben frei im Gewebe ist eine nicht geringe Anzahl davon aufzufinden.

Durchschnittlich in jedem 7. bis 8. Schnitt treffe ich jetzt einen, selten auch zwei vereinzelte Bacillen an, bald in der Mitte, d. h. vertical über der Stichstelle, bald auch an dem einen der Enden des Schnittes oder an andern Stellen gelegen.

Allmählich, nachdem ich etwa 6000 μ weiter vorgeschritten bin, währenddem kaum merklich die Zahl der Bacillen sich um ein Weniges gemehrt hat, sind gewöhnlich in jedem 2. Schnitt ein oder mehrere einzelne Bacillen zu sehen. Niemals sind Exemplare aussen auf der Oberhaut anklebend zu erkennen. Da treffe ich auf einen Schnitt, in dem ich 44 Bacillen zählen kann, über die ganze Schnittfläche verteilt, und schon im nächsten Präparat erkenne ich die Ursache: ein ganz kleiner Defect des Epithels, der schon nach wenigen weiteren Schnitten wieder verschwunden ist, ist mit einer Menge von Bacillen bedeckt, die, allmählich an Zahl abnehmend, sich nach allen Seiten hin ausbreiten, auch durch eine in allen Ohren normalerweise vorhandene Continuitätsunterbrechung des Knorpels, die als längliche Spalte eine Strecke weit die Knorpelscheibe in 2 Hälften scheidet, auf die andere Seite desselben gelangt sind. Nach 5 Schnitten schon, entsprechend einer Strecke von 500 μ seit dem Schnitt mit 44 Bacillen, sind wieder nur noch 2 bis 3 Bacillen in jedem einzelnen zu sehen, auch fehlen sie in manchem Schnitt gänzlich. Doch nimmt ihre Zahl ganz allmählich wieder zu, bis 3000 μ von jenem Hautdefect entfernt ein zweiter ganz derselben Art und Grösse auf der gleichen Seite des Ohrs erkennbar wird, bei dem auch nur in seiner nächsten Umgebung eine grössere Bacillenansammlung zu bemerken ist. Wie dort, liegen auch hier Bacillenhaufen auf dem Defect auf. Wenige Schnitte weiter nehmen die Bacillen wieder ab; unter mehreren, die 3 oder 4 davon enthalten, befindet sich auch selten einmal einer ohne Bacillen. Weiterhin bleibt ihre Zahl etwa dieselbe, in einer Reihe von Folgeschnitten sind einige Gefässquerschnitte zu sehen — wegen ihres nicht unbeträchtlichen Reichtums an glatten Muskelfasern mit Wahrscheinlichkeit als Venen (nicht als Lymphgefässe) anzusehen —, in deren Lumen neben sehr zahlreichen roten und weniger weissen Blutkörperchen auch eine Anzahl von Bacillen deutlich hervortreten. Jetzt sieht man auch ihre Zahl im Gewebe rasch sich vergrössern, sie liegen zu Häufchen beisammen. Eine ständig an Ausdehnung wachsende Verletzung des Ohrs, die schliesslich den Schnitt in 2 getrennte Hälften teilt, zeigt an, dass wir uns an der Impfstelle befinden.

Vom ersten Bacillenhäufchen bis zum Beginn der totalen Durch-

steckung beträgt die Entfernung 740 μ, das Gebiet der Stichstelle selbst 680 μ.

Betrachte ich einen Durchschnitt durch diese genauer, so sehe ich die Wände des Stichkanals mit Massen von Bacillen bedeckt, die sich noch mehr oder weniger weit, z. T. vermischt mit einigen extravasierten roten Blutkörperchen, ins Gewebe hinein erstrecken, besonders zu beiden Seiten des Knorpels, und zwar reichen diese zusammenhängenden Bacterienhaufen nach den Seiten hin durchschnittlich gerade so weit, als ich sie distalwärts gefunden hatte und proximalwärts noch fand.

Dies Resultat gewann ich durch Schätzung, indem ich das Gesichtsfeld des Systems als Masseinheit benutzte und danach eine ungefähre Bestimmung vornahm, die den thatsächlichen Verhältnissen wohl recht nahe kommt.

Die Häufchen hören auch nach den Seiten zu ziemlich plötzlich auf, und weiterhin sind bis zu den Enden des Schnittes jederseits nur noch vereinzellte Bacillen zu sehen. Auch hier fallen in der Nähe des Stichkanals eine grosse Menge von vielkernigen Leukocyten auf, die meist in erheblich erweiterten Capillaren, zum Teil jedoch auch frei im Gewebe liegen.

Alle wirklich eingebrachten Bacillen zusammen bilden aber eine verschwindend kleine Anzahl gegenüber den Massen, die aussen neben der Stichöffnung auf der Haut kleben. Indes sind diese Massen nicht weit nach der Seite hin ausgebreitet, und schon 2 mm von dem Ende der totalen Durchstechung*) entfernt findet man aussen auch keinen Bacillus mehr.

In der nächsten Umgebung des Stichkanals treffe ich auch proximalwärts sehr häufig auf stark dilatierte Capillaren, mit roten und einzelnen farblosen Blutkörperchen vollgestopft, zwischen denen hier und da deutlich Bacillen gelegen sind.

Nach dem Aufhören der totalen Durchstechung erstrecken sich die zusammenhängenden Häufchen proximalwärts noch um 700 μ weiter. Dann werden die Bacillen gleich recht spärlich, sind aber in fast jedem Schnitt noch in wenigen Exemplaren zu sehen. Niemals sind Bacillen in Zellen zu bemerken.

Ein Unterschied ist im Allgemeinen gegenüber dem Verhalten distalwärts von der Impfstelle nicht zu constatieren, doch fehlen hier jene das Resultat stark beeinflussenden, wohl durch ein Versehen bei der Impfung entstandenen Defecte: dafür sind hier auf der proximalen Seite die letzten Schnitte dadurch verdorben, dass durch ein äusserlich

*) Unter „totaler Durchstechung" verstehe ich hier wie an den übrigen Stellen die Strecke, welcher die Gesamtheit aller Schnitte angehört, die durch die Stichverletzung völlig halbiert worden sind.

nicht erkennbares Schimmeln des Alauncarmins die Präparate von zahlreichen Pilzfäden verunreinigt sind.

Deshalb war es natürlich dringend nötig, einen 2. Versuch unter den gleichen Bedingungen auszuführen, in dem eine Verletzung des Ohrs nicht stattfand und der andere technische Fehler durch Gebrauch von völlig keimfreier Farbflüssigkeit vermieden wurde. Es ist denn auch in jeder Weise befriedigend ausgefallen.

b) Versuch VI (2. IX. 98):

Kaninchen — linkes Ohr — Stichinfection. Amputation des Ohrs nach $1^1/_2$ Stunden. (Das Kaninchen bleibt gesund, das Controlltier — weisse Maus — stirbt am 3. Tag an Milzbrand).

Um einer Verletzung des Ohrs vorzubeugen, werden die bei diesem Kaninchen ziemlich spärlichen und kurzen Haare des Ohrs nicht verschnitten.

Befund: Schon in einem Abstand von 14700 μ distalwärts von der Impfstelle begegne ich dem ersten Bacillus. Hier und in den früheren Schnitten treten auch schon polynucleäre Leukocyten frei im Gewebe auf; der Reichtum der Gefässe an ihnen ist der gleiche wie im vorhergehenden Versuch. In einer Anzahl weiterer Präparate sind Bacillen nicht zu sehen. Erst ca. 800 μ weiter treten sie wieder auf, in jedem 2. bis 3. Schnitt ein oder mehrere vereinzelte Exemplare, die bald hier bald dort im Schnitt liegen. So geht es fort unter kaum merklicher Zunahme der Bacillenzahl, bis auf einmal, 600 μ vor Beginn der totalen Durchstechung, die Zone der zusammenhängenden Häufchen beginnt.

Alle histiologischen Verhältnisse sind die gleichen wie im vorhergehenden Versuch, nur sind in diesen Schnitten bacillenhaltige Gefässquerschnitte nicht zu entdecken gewesen.

Die Strecke der totalen Durchstechung ist 740 μ lang. Auch hier liegen aussen grosse Bacillenhaufen auf der Haut, jedoch erstrecken sie sich wiederum nur auf einen Umkreis von höchstens 4 mm Durchmesser und fehlen weiterhin distal- und proximalwärts vollständig.

Nach der Ohrbasis zu dehnen sich die Haufen bis zu einem Abstand von 900 μ vom Ende der vollständigen Durchstechung aus, die folgenden Schnitte enthalten wieder nur je 2 bis 4 Bacillen, bald liegen auch bacillenlose Präparate dazwischen, und dann geht es in genau derselben Weise wie auf der andern Seite fort bis zum letzten Schnitt, in dem ich noch einen Bacillus fand, und der vom Ende der totalen Durchstechung 16280 μ entfernt ist.

Bacillenhaltige Zellen habe ich nicht bemerkt.

2) Durch Kochen abgetötete Anthraxbacillen.

Versuch V (2. IX. 98):

Kaninchen — linkes Ohr — Stichinfection. Amputation des Ohrs nach $1^1/_2$ Stunden.

Befund: Erst 2700 μ vom Beginn der totalen Durchstechung distalwärts finde ich den ersten Bacillus, sehr gut gefärbt, wie überhaupt im mikroskopischen Präparat alle diese Bacillen eine gleichmässig gute Färbung aufweisen. Mehrere der folgenden Schnitte untersuchte ich ohne Erfolg. Dann stosse ich in dem darauffolgenden auf 4 nahe zusammenliegende Bacillen, eine ganze Reihe enthalten 1 bis 2 oder auch gar keine Exemplare, in einem vereinzelten Schnitt liegen 10 Stück beisammen, und nachdem ich noch einigen Präparaten mit ganz spärlichen Bacterien begegnet bin, stosse ich in einem Abstand von 800 μ vor dem Anfang der Stichstelle auf den Beginn der zusammenhängenden Haufen. Mehrfach erkenne ich Bacillen in Gefässquerschnitten, ein sehr deutliches Exemplar befindet sich zwischen den Blutkörperchen innerhalb des Lumens der grossen mittleren Ohrarterie. Im Übrigen fällt auf, dass die Bacterien, wie das schon das Deckglaspräparat der gekochten Cultur gezeigt hatte, zum bei weitem grössten Teil zu Klumpen zusammengeballt sind und dass nur verhältnismässig wenige Exemplare getrennt zu sehen sind. Die Haufen schieben sich nach den Seiten ziemlich weit vor, entsprechend der Ausdehnung nach oben und unten, einzelne Bacillen sind nur ganz ausnahmsweise nach den seitlichen Enden der Schnitte hin zu bemerken. Vielkernige Leukocyten sind ausserhalb von Gefässen in geringer Menge zu erkennen. Sonst sind die histiologischen Verhältnisse dieselben. Auch hier habe ich niemals in einer Zelle einen Bacillus erkennen können.

Proximalwärts lassen sich die Haufen bis 760 μ vom Ende der Impfstelle aus verfolgen, die selbst einen Durchmesser von 1020 μ besitzt. Nun enthalten die Schnitte nur noch je 3 bis 5 Bacillen, die oft dicht zusammenliegen, bald werden sie ganz selten, und in einer Entfernung von nur 2160 μ vom Ende der Durchstichsöffnung ist als letzter Befund ein Häufchen von 3 zusammenliegenden Bacillen zu verzeichnen.

3) Bacillus subtilis.

Versuch II (6. IX. 97):

Kaninchen — linkes Ohr — Stichinfection. Tötung durch Nackenschlag $1^1/_2$ Stunden später. (Dasselbe Tier, dessen rechtes Ohr mit virulentem Anthrax geimpft wurde.)

Befund: Dem ersten Bacillus begegne ich in 7100 μ Entfernung distalwärts vom Beginn der vollständigen Durchstechung. Weiterhin enthalten die Schnitte, genau wie bei Anthraxbacillen, nur ganz vereinzelte, z. T. auch gar keine Bacillen. Die einzelnen liegen bald hier, bald dort, in der Mitte des Schnittes oder nach seinen Enden zu, auf der medialen und lateralen Seite des Knorpels. Polynucleäre Leukocyten finde ich sehr häufig in Gefässen, vereinzelt, wenn auch nicht selten.

frei im Gewebe. Die Haufen beginnen in 800 μ Entfernung vom Beginn der Durchstichsöffnung, die selbst eine Breite von 650 μ besitzt. Die Ausbreitung der Haufen nach der Seite hin geschieht besonders weit beiderseits direct am Knorpel entlang; bisweilen macht es den Eindruck, als füllten sie grössere Gefässe aus; indes war eine zusammenhängende Wandung nirgends deutlich nachzuweisen. In Zellen sind Bacillen nicht enthalten.

Die histiologischen Einzelheiten unterscheiden sich nicht von denen, die ich bei den früheren Versuchen näher beschrieben habe.

Die Haufen hören 920 μ proximalwärts vom Ende der totalen Durchstechung wieder auf, nachdem sie nach kurzem Abnehmen ihrer Masse zum Schluss wieder deutlich angewachsen sind, und sofort beginnen die Bacillen wieder ganz spärlich zu werden. Ein Gefässquerschnitt fällt in einem Präparat auf, gefüllt mit fast mehr polynucleären Leukocyten als roten Blutkörperchen. Die ersteren sind wandständig und ringsherum ist eine grössere Menge von (ausgewanderten) Exemplaren zu sehen, die, je weiter vom Gefäss entfernt, um so spärlicher werden. Die Anzahl der Bacillen ist eine ganze Strecke weit eine ausserordentlich geringe, dann sieht man in 2 Schnitten ein kleines isoliertes Häufchen, dann aber wieder sehr selten ein Exemplar in den darauffolgenden Präparaten, bis bei 7340 μ Abstand proximalwärts von der Impfstelle der letzte Bacillus gefunden wird.

4) Zinnober.

a) Versuch IV (18. IV. 98):

Kaninchen – linkes Ohr — Stichinfection. Amputation des Ohrs nach $1^1/_2$ Stunden.

Befund: Schon der am weitesten distalwärts von der Stichstelle gelegene Schnitt, den ich betrachte, und der sich ungefähr 20 mm von der Impfstelle entfernt befindet, zeigt eine sehr grosse Anzahl einzelner im ganzen Schnitt verteilter, beim Abblenden rot leuchtender Zinnoberkörnchen. — Sie sind, und darauf muss ich ein besonderes Gewicht legen, sämtlich von der allerfeinsten Beschaffenheit, erheblich kleiner als die kleinsten bekannten Kokken, und schon deshalb ist es unwahrscheinlich, dass sie durch das Mikrotommesser von der Oberfläche der Haut in den Schnitt verschleppt worden sind; denn dort auf der Haut liegen eine solche Menge grösserer Farbstoffklümpchen, dass ich in jenem Fall doch auch einmal ein solches im Schnitt hätte finden müssen.

Diese meine Vermutung wird durch den zweiten, unter besonderen Vorsichtsmassregeln angestellten Versuch, dessen Beschreibung ich später folgen lasse, vollauf bestätigt.

Allmählich beim Vorschreiten nach der Stichstelle zu wächst die Anzahl der Körnchen stetig, die Verteilung über die Schnittfläche ist

eine ungefähr gleichmässige, doch finden sich bis kurz vor Beginn der grossen Haufen nur die feinsten Körnchen vor. Dann fällt auch ab und zu ein grösseres Partikelchen auf, und die Haufen beginnen wieder, wie in den früheren Versuchen, ziemlich unvermittelt 1200 μ vor Beginn der totalen Durchstechung, und zwar sind hier noch feine Spalten von ihnen erfüllt, die bei den vorigen Versuchen keine Füllung mit Bacterien gezeigt hatten.

Sehr auffallend ist es mir gewesen, dass in diesem wie auch in dem nächsten Versuch eine weit grössere Menge, ja nahe der Impfstelle geradezu Haufen von polynucleären Leukocyten ausserhalb von Gefässen zu sehen sind, wie ich sie bisher nicht gesehen hatte; die Gefässe selbst enthalten nicht mehr davon wie in den früheren Versuchen.

Die Impfstelle selbst ist 760 μ breit, die Haufen dehnen sich proximalwärts bis zu 2020 μ von der Stichstelle aus; doch bemerke ich, dass diese bedeutende Ausbreitung dadurch verschuldet ist, dass ein Hautriss sich in diesem Falle eine kleine Strecke abwärts von der Impfstelle erstreckt.

Die Grösse der Ausdehnung nach den Seiten hin entspricht der in vertikaler Richtung.

Die Verhältnisse auf der proximalen Seite gleichen völlig denen auf der distalen, so dass ich offenbar noch lange hätte suchen können, um das letzte Körnchen zu entdecken.

In Gefässen habe ich Zinnober nicht finden können; niemals sah ich farbstoffhaltige Zellen.

Um jeden Zweifel an dem Erfolg des Stichversuchs mit Zinnober auszuschliessen, habe ich noch den folgenden Versuch angestellt, der eine auffallende Übereinstimmung mit dem eben beschriebenen aufweist und dessen Technik ich früher genau erörtert habe.

b) Versuch XVI (18. VIII. 99):

Kaninchen — linkes Ohr — Stich und Einbringung des Zinnobers nach Bedeckung der Umgebung mit einem Ring von Lanolin. Amputation des Ohrs nach $1^1/_2$ Stunden.

Befund: Der am meisten distal gelegene und der am weitesten proximal von der Impfstelle befindliche Schnitt gleichen sich vollkommen und sind auch durchaus den entsprechenden Präparaten des vorigen Versuchs ähnlich.

Nur insoweit ist eine Abweichung, und gerade die beabsichtigte, vorhanden, als distalwärts von der Impfstelle der Lanolinring einen vollständigen Schutz gegen Beschmutzung der Oberfläche des Ohrs durch Zinnober gebildet hat, mithin die Körnchen, die sich dort im Schnitt finden, sicher nicht durch das Messer verschleppt worden

sind. Es ist ferner in diesem Zusammenhange wichtig zu erwähnen, dass ich, wie ich das stets zu thun pflegte, die Schnitte von der Spitze nach der Basis des Ohrs zu auf einander folgen liess. Gerade dieser Umstand wird die Ursache davon sein, das proximalwärts von der Stichstelle ab und zu trotzdem einige Zinnoberpartikelchen an der Oberfläche des Ohrs haften, die wahrscheinlich beim Schneiden der Impfstelle selbst am Messer hängen geblieben und von ihm weiterhin verschleppt worden sind. Nie aber sehe ich auch auf dieser Seite grössere Körnchen im Schnitt selbst.

Es ist nur noch hinzuzufügen, dass die Haufen distal von der Stichöffnung 1080 μ, diese selbst 720 μ und die Haufen auf der proximalen Seite 1000 μ weit sich ausdehnen.

Es wird sich empfehlen, hier eine kurze Zusammenfassung der Resultate meiner bisherigen Untersuchungen anzuschliessen.

Stich durch Kaninchenohr ohne Blutung nach 1½ Stunden	V. II: R. Ohr: virul. Anthraxb.	V. VI: L. Ohr: virul. Anthraxb.	V. V: L. Ohr: tote Anthraxb.	V. II: L. Ohr: Subtilisb.	V. IV: L. Ohr: Zinnober	V. XVI: L. Ohr: Zinnober
Distaler 1. Bacillus resp. Farbkörnchen bis Anfang der Impfstelle	12460 μ	14700 μ	2700 μ	7100 μ	⅄ *)	⅄
Distaler Beginn der Haufen bis Anfang der Impfstelle	740 μ	600 μ	800 μ	800 μ	1200 μ	1080 μ
Impfstelle (— Gebiet der totalen Durchstechung)	680 μ	740 μ	1020 μ	650 μ	760 μ	720 μ
Ende der Impfstelle bis Ende der Haufen proximalwärts	700 μ	900 μ	760 μ	920 μ	2020 μ	1000 μ
Ende der Impfstelle bis letzter Bacillus resp. Farbkörnchen proximalwärts	?	16280 μ	2160 μ	7340 μ	⅄	⅄

Was von diesen Befunden zuerst in die Augen springt, ist der bedeutende Unterschied in der Entfernung, die von den verschiedenen Arten von Fremdkörpern nach einer und derselben Zeit zurückgelegt ist. Einzelne Anthraxbacillen von virulenten Culturen lassen sich etwa doppelt so weit verfolgen als Subtilisbacillen, und die feinsten Zinnoberkörnchen sieht man dort, wo von Anthraxbacillen gar nichts

*) Mit dem ⅄ in der Tabelle will ich bezeichnen, dass die Ausdehnung an den bezüglichen Stellen eine ausserordentlich grosse ist, jedenfalls noch weiter als 20000 μ.

mehr zu finden ist, noch in solcher Zahl über den ganzen Schnitt verteilt, dass man mit Recht annehmen darf, sie reichen noch eine erhebliche Strecke weiter. Die Ausdehnung der fast überall zu grösseren und kleineren Häufchen an einander haftenden abgetöteten Milzbrandbacillen ist dem gegenüber eine minimale.

Die Grösse der Durchstichsöffnung ist überall ungefähr dieselbe, nur beim Versuch mit toten Anthraxbacillen, wo ich mich besonders habe bemühen müssen, die zum grössten Teil zähe zusammenhaftende Masse hineinzubringen, ist sie dadurch etwas grösser ausgefallen.

Die Ausdehnung der zusammenhängenden Haufen ist, mit Ausnahme des Zinnobers, fast überall die gleiche. Beim Zinnober besitzen die Haufen etwa die einundeinhalbfache Ausdehnung wie bei den übrigen Impfstoffen.

Die Berechnung der seitlichen Ausbreitung der Haufen sowohl wie die der einzelnen Bacillen und der Farbstoffkörnchen ergiebt, dass die Anordnung dieser Zonen ungefähr kreisförmig mit der Stichstelle als Mittelpunkt ist.

Der Übergang von der Zone der Haufen zu der der einzeln liegenden Partikel ist ein recht schroffer.

Weder Bacillen noch Farbstoffteilchen werden jemals nach $1^1/_2$ Stunden von einer Zelle eingeschlossen gesehen.

Auch Lymphgefässe. die in ihrem Innern Teile der Impfstoffe zeigten, sind nicht zu entdecken.

Einige Bacillen finden sich in Lumina von Capillaren und kleinen Venen, mit roten Blutkörperchen vermengt; einmal, in Versuch V, gelingt es sogar, im Lumen der grossen mittleren Ohrarterie einen Bacillus zu entdecken.

Zinnober habe ich in Gefässen nicht gesehen.

Die Gewebsveränderungen sind überall ungefähr die gleichen. Von der Gegend der Stichöffnung aus nach der weiteren Umgebung hin abnehmend fallen stark dilatierte Capillaren auf, mit Blutkörperchen strotzend gefüllt, häufig mit grossem Gehalt an polynucleären Leukocyten; auch in Venenlumina werden diese in grösserer Anzahl gefunden. In allen Präparaten kann man einzelne davon auch frei im Gewebe liegend entdecken, nahe der Wand des Stichkanals gewöhnlich in grösserer Zahl. Ihr ganz besonders starkes Auftreten fällt bei Zinnober-Versuchen auf, d. h. auch hier nur nahe der Impfstelle. Indess sind sie in einzelnen Exemplaren bis zu den äussersten Schnitten hin in den Gewebsspalten deutlich nachzuweisen.

Bevor ich indessen auf eine nähere Erörterung dieser Befunde eingehe, muss ich mich mit einer Anzahl von Versuchen beschäftigen, die die Aufgabe hatten, die

Reaction des Ohrs auf einen Stich mit steriler Nadel allein

zu prüfen.

Es war nämlich aufgefallen, dass, wenn eins der geimpften Ohren wenige Minuten später genauer betrachtet wurde, rings um die Stichöffnung ein deutlicher Hof von grauer bis graurötlicher Farbe sichtbar war.

Zu seiner genaueren Untersuchung habe ich 3 Versuchsreihen angestellt. Die erste Gruppe sollte Aufschluss geben über die Veränderungen, die makroskopisch vom Augenblick der Verletzung an bis zum Verlauf von Stunden und Tagen an dem durchstochenen Ohr sich abspielen; die 2. Gruppe sollte bei mikroskopischer Betrachtung die Art der Gewebsveränderungen zu verschiedenen Zeiten nach geschehener Verletzung demonstrieren; und in einer 3. Gruppe wollte ich versuchen, durch Fixierung der Gewebsflüssigkeit einen weiteren Anhalt für die Erklärung der Entstehung des vorhin erwähnten grauen Hofes zu gewinnen.

Die 1. Versuchsreihe,

die sich mit den makroskopisch sichtbaren Verhältnissen beschäftigt, besteht aus den Versuchen XII (27. IX. 98) und XIII (29. IX. 98). In beiden Fällen bediente ich mich weisser Kaninchen, deren Ohren nur ganz fein und spärlich behaart sind, so dass ein Abschneiden der Haare unnötig war. Die Tiere sassen während der ersten Stunden der Beobachtungszeit fast ganz ruhig auf dem Tisch und wurden nie an den Ohren berührt.

Der Befund war in beiden Versuchen der gleiche: Nachdem das Ohr einige Minuten beobachtet ist und das bekannte rhythmische An- und Abschwellen der Gefässfüllung constatiert und gezählt ist (— 6mal in der Minute —), wird das Ohr an der gewöhnlichen, auch im Augenblick stärkster Gefässfüllung gänzlich gefässlosen Stelle mit steriler Nadel durchbohrt. Eine sichtbare Blutung geschieht dabei nicht. Sofort tritt eine starke Congestion, übrigens auch des andern Ohres, ein, die nach wenigen Secunden von einem starken Sinken der Blutmenge gefolgt ist; dieses Hin- und Herschwanken geschieht ungefähr doppelt so schnell als früher, nimmt aber allmählich wieder ab und ist nach 4 Minuten auf die Hälfte, also dreimal in der Minute, gesunken. Die Unterschiede zwischen An- und Abschwellen sind sehr gross, und bis dies wieder zur Norm zurückgekehrt ist, vergehen noch ungefähr 5 Minuten. Dann ist auch die Zahl der Congestionen wieder die alte, sechsmal in der Minute.

Auf der Höhe einer Congestion — $^3/_4$ Minuten nach dem Stich — werden in der Nähe der Stichstelle eine Anzahl kleiner Gefässe sichtbar, die vorher dort nicht zu sehen waren, verschwinden beim Nachlass der Congestion wieder, bleiben aber nach 2 Minuten dauernd deutlich erkennbar, wie besonders gut das Betrachten mit der Lupe zeigt*). Nach $2^1/_2$ Minuten sind am unteren Rand der Stichöffnung zwei kleine Hämorrhagieen aufgetreten, auch eine Anzahl kleinster Gefässchen in unmittelbarer Nähe der Stichöffnung sind nun sichtbar.

Zwischen $2^1/_2$ und 3 Minuten nach dem Stich entsteht sehr rasch, von dem Rande der Stichöffnung ausgehend, ein deutlicher grauer Hof, der nach der Peripherie zu nicht scharf abzugrenzen und in anfangs sehr raschem, bald aber langsamer werdendem Wachstum begriffen ist.

Die Trübung macht zuweilen, wenn sie an ein Gefäss herangekommen ist, etwas Halt, um dann an diesem entlang sich auszubreiten und später erst dieses selbst zu überschreiten. So ist der Hof binnen 6 Minuten vom Beginn seines ersten Auftretens an bis zur Grösse eines Kreises von etwa 4 mm Durchmesser angewachsen. Doch ist die Ausbreitung nicht nach allen Seiten eine gleichmässige, da an solchen Stellen, wo Gefässe annähernd in der Richtung von Radien des Kreises verlaufen, die Trübung rascher fortschreitet als auf den übrigen Seiten und besonders da, wo sie durch ein quer verlaufendes Gefäss zeitweise in ihrer Ausbreitung gehindert wird. Die Trübung ist nach der Richtung der Ohrbasis zu ein wenig dunkler als nach oben. In weiterer Umgebung der Stichstelle treten noch hier und da stärker gefüllte Gefässe hervor, die früher nicht zu sehen waren.

20 Minuten vom Augenblick des Stiches an, also ungefähr $17^1/_2$ Minuten vom Beginn seines sichtbaren Auftretens an gerechnet, zeigt der Hof, wenn man seine verschiedenen Zacken und Ausläufer nicht einrechnet, einen Durchmesser von $5^1/_2$ mm. (Dieses Maass wurden mit dem Zirkel genommen, ohne jedoch das Ohr selbst zu berühren.) Die Trübung wird etwas dichter, so dass in ihr einige vorher sichtbare kleine Gefässe ganz oder teilweise verschwinden. Die kleinen Hämorrhagieen am Rande der Stichöffnung haben sich ein wenig, aber deutlich vergrössert und sind zahlreicher geworden. Sie liegen meist an der unteren Begrenzung der Stichöffnung, ihr Wachstum ist schon nach 8 Minuten bemerkt worden.

Nach 24 Minuten ist die durch die starke Gefässinjection anfangs mehr ins Rötliche spielende Grau-Färbung des Hofes, nachdem sich dessen Trübung mehr und mehr verdichtet hat, in eine mehr rauchige, grau-gelbliche übergegangen, und nur bei einer Congestion erhält sie

*) Dieses Hülfsmittels bediente ich mich auch stets bei den ferneren Beobachtungen.

einen Stich ins Blassrosa. Er ist nach den Seiten hin zwar von dieser Zeit an nur noch sehr langsam, aber doch noch erkennbar im Wachsen begriffen, besonders entwickeln sich seine Ausläufer an den Gefässen entlang stärker.

Das ganze Ohr zeigt dem andern gegenüber schon seit einigen Minuten dauernd eine etwas stärkere Gefässfüllung.

Der Durchmesser der Trübung ist nach 35 Minuten erst 6 mm im Durchschnitt, rechne ich die Ausläufer alle mit, so beträgt derselbe fast 8 mm.

45 Minuten nach Beginn der Beobachtung ist ein neuer Vorgang bemerkbar geworden, die Hauptmasse des Hofes sinkt in toto herab, während die Sprossen, die er nach der Ohrspitze zu an Gefässen entlang getrieben hatte, nicht mit zurücktreten, ihren Zusammenhang mit der grossen Trübung aber beibehalten. Diese selbst gewinnt nicht mehr an Umfang in der nächsten Zeit bis zum Ablauf von ungefähr 40 Stunden, doch haben sich die verschiedenen Zipfel nach einer Stunde soweit entwickelt, dass, wenn wir sie mitrechnen, ein Durchmesser von 8—9 mm entsteht. Die unteren Zipfel sind fast ganz in der herabgesunkenen Haupttrübung mit aufgegangen, doch ein Unterschied in der Ausdehnung des Hofes mitsamt seiner Sprossen zwischen den verschiedenen Ausbreitungsrichtungen von der Stichstelle aus besteht nicht.

Der Hof zeigt jetzt schärfere Grenzen als früher, und fast überall werden seine Ränder durch kleine Gefässe eingefasst. An einen der kleinen Blutpunkte nahe der Stichöffnung hat sich ein Gefässchen heranbegeben; an der Öffnung selbst fällt rings herum eine lichte Zone auf, bei genauerem Zusehen ist es der Knorpel, von dem sich das Gewebe eine kleine Strecke weit zurückgezogen hat.

Nach 84 Minuten ist das Bild ein solches, dass die Trübung, nach unten hin noch etwas dichter als nach oben, nach der Ohrbasis zu an einer quer verlaufenden grösseren Vene Halt gemacht hat und ihr direkt anliegt. Unterhalb der Stichstelle befinden sich etwa $^5/_8$, oberhalb etwa $^3/_8$ ihrer Gesamtmasse. Ein starker Zipfel reicht nach oben, d. h. der Spitze zu, bis an eine zweite Quervene heran, die etwa 10 Minuten später auch von einem andern, langsamer entstandenen Spross erreicht wird.

Diesen Anblick bietet also die Umgebung der Stichöffnung nach $1^1/_2$ Stunden, zu der Zeit, wo ich die Ohren mit Einimpfung von Fremdkörpern untersuchte.

Nach 110 Minuten ist auch eine andere der beschriebenen Hämorrhagieen von einem Gefäss erreicht, zwischen beiden oberen Zipfeln ist das Gewebe auch etwas trübe geworden, doch ist die compactere Hauptmasse noch von der bekannten Grösse. Das Herabsinken dieser

Hauptmasse ist nach $3^1/_4$ Stunden so weit gediehen, dass die unteren Sprossen ganz in ihr aufgegangen sind. Der Rand der Stichöffnung ist in ganz geringer Breite rings weiss und trocken geworden; wie wir später sehen werden, durch einen nekrotisierenden Vorgang. Das Kaninchen hat andauernd sein Ohr aufrecht gehalten.

Eine Änderung ist nach $5^3/_4$ Stunden nicht zu erkennen. Nach 21 Stunden sieht man, dass die weisse trockne Zone um die Öffnung herum bis zu $^3/_4$ mm Breite angewachsen und umgeben ist von einem etwa ebenso breiten diffus geröteten Ring.

Nach Ablauf von 2 Tagen ist die graue Färbung des Hofes mehr einer diffus rosa-roten gewichen, doch ist von der stark abgeblassten Trübung noch soviel deutlich zu erkennen, dass sie nach der Ohrbasis zu etwas dunkler ist als nach oben zu, und dass sie, nunmehr ohne Zipfel, sich nach allen Seiten hin soweit ausgedehnt hat, bis sie grössere Venen erreichte. Ihr Durchmesser ist etwa 10 mm gross. Die nekrotische Zone hat gelbliche Färbung angenommen.

Auch nach 4 Tagen ist der Befund ungefähr noch der gleiche.

Das Wichtigste an diesen Beobachtungen ist also, dass nach Auftreten stärkerer Gefäsfüllung sofort, schon in der dritten Minute mit blossem Auge wahrnehmbar, sich ein grauer Hof um die Stichstelle herum und von ihr ausgehend bildet, der unter Aussendung von Sprossen an Gefässen entlang schon in wenigen Minuten sich bis fast zu der Grösse entwickelt, die er auch nach Tagen noch zeigt.

Um über die Natur und Entstehung dieses Hofes auch auf mikroskopischem Wege genaueren Aufschluss zu erhalten, stellte ich

die 2. Versuchsreihe

an, die sich aus 5 einzelnen Experimenten zusammensetzt. Einem Kaninchen wurde das eine Ohr mit steriler Nadel in der bekannten Weise durchbohrt; ich habe dazu in den ersten 4 Fällen eine dickere Nadel nehmen müssen, doch ist das nicht von Einfluss auf die Verhältnisse gewesen, die ich studieren wollte. Nach bestimmter Zeit wurde das Ohr dicht über seinem Ansatz plötzlich durch eine starke Klemme zusammengepresst und unter ihr mit grösster Schnelligkeit amputiert. Die Klammer wurde erst nach Fixierung des Ohrs in Formalin und Alkohol abgenommen, da ich ein Ausfliessen von Blut aus den eröffneten Gefässen vermeiden wollte. Die Abtrennung des Ohrs geschah in

Versuch VII (11. IX. 98) nach $1^1/_2$ Stunden,
Versuch IX (20. IX. 98) nach $1^1/_4$ Stunden,

Versuch X (20. IX. 98) nach 50 Minuten,
Versuch XI (26. IX. 98) nach 25 Minuten,
Versuch XVII (21. VIII. 99) nach 15 Minuten.

Nach Härtung der Präparate wurden sie in Paraffin eingebettet, in Serienschnitte zerlegt, mit Haemalaun und nach van Gieson gefärbt und mit verschiedenen Vergrösserungen, teilweise auch mit homogener Immersion, untersucht.

Merkwürdigerweise sind nun zwischen den Befunden der einzelnen zeitlich so differenten Versuche derartig geringe Differenzen zu konstatieren, dass es genügt zu beschreiben, wie nach einem Zeitraum von $1^1/_2$ Stunden die Gewebe sich verhalten, und an den betreffenden Stellen einzufügen, was für Abweichungen nach kürzeren Zwischenzeiten zu sehen sind.

Betrachte ich zuerst einen der Schnitte, welche durch die Stichöffnung selbst gelegt sind, so sehe ich beim Fortschreiten von der Wand des Stichkanals nach der Peripherie zu 3 Zonen auf einander folgen. Die Stichöffnung selbst wird begrenzt von einer etwa $^1/_4$ mm breiten Zone, die ich als die Zone der Nekrose bezeichnen will. Das Gewebe ist gegenüber dem ein wenig vorragenden, in seiner Tinktion kaum veränderten Knorpel etwas retrahirt und im Vergleich zu den folgenden Gewebspartieen in toto verdickt. Das Bindegewebe zeigt nicht, wie im übrigen Präparat, die rot leuchtende Farbe des Pikrinsäure-Säurefuchsins, sondern einen mehr dunkelgelben bis bräunlichen Farbenton. Die Gewebsspalten sind fast überall verschwunden, das Ganze macht bei schwacher Vergrösserung einen mehr homogenen Eindruck. Bei genauerem Zusehen erkennt man überall eine Zusammensetzung dieser Partieen aus gröberen und feineren, stärker und schwächer gefärbten Körnern, die z. T. noch in Zusammenhang mit einander stehen; von eigentlichen Bindegewebsbalken ist nichts zu sehen. Die Kerne sind ausnahmslos stark verändert, verkleinert, geschrumpft, zackig und von den allerverschiedensten Formen. Ihre Zahl erscheint nicht gerade vermindert, zerfallene Kerne sind nicht zu erkennen.

Das Epithel, das diesen Bindegewebspartieen aufliegt, ist ebenfalls stark verändert, die Zellgrenzen sind nicht zu unterscheiden, die Zellkerne sind teilweise in mehrere Stücke zerfallen, teilweise auch ganz unsichtbar.

Die Capillaren dieser Zone sind stark dilatiert, von roten Blutkörperchen vollgestopft, die bisweilen nur dicht zusammengedrängt, manchmal aber zu einer homogenen gelblichen Masse zusammengeflossen sind, so dass man von Stase sprechen muss. Vereinzelte, aber nicht gerade wenige polynucleäre Leukocyten sieht man auch in ihnen.

Eine Abweichung von diesem Bilde ist in den übrigen Versuchen insoweit vorhanden, als diese Zone zwar nach 15 Minuten auch schon deutlich vorhanden, aber um etwa $^1/_3$ bis $^1/_2$ schmäler ist wie eben beschrieben und dass das Epithel von 50 Minuten an abwärts nur noch wenige degenerative Veränderungen aufweist. Auch die Erscheinungen der Stase sind zu früherer Zeit nicht so ausgeprägt.

Recht bemerkenswert ist, dass in einem Versuch, wo eine kleine Hämorrhagie in den Stichkanal erfolgt war, der Teil des an die Stichöffnung angrenzenden Gewebes, auf dem das kleine Blutcoagulum lag, lange nicht so stark verändert war, als die übrigen Teile der Wand des Stichkanals.

Färbte ich einen durch die Stichstelle gehenden Schnitt aus einem der früheren Versuche mit Einimpfung von Bacterien oder Farbe nach van Gieson, so war deutlich zu erkennen, dass die Wand des Stichkanals dort, wo sie von grösseren Massen des Impfmaterials bedeckt war, bei weitem nicht so stark verändert war als an den Stellen, wo dies nicht der Fall war. Diese Verhältnisse machen es wahrscheinlich, dass die Vertrocknung bei dem Zustandekommen dieser degenerativen Veränderungen eine Rolle spielt.

Die zunächst folgende, die Übergangszone, reicht im allgemeinen um 1000 μ weiter peripheriewärts. Die Zone der Nekrose setzt sich gegen sie zwar nicht ganz schroff ab, doch ist der Übergang ein sehr schneller. Die Färbung des Bindegewebes wird allmählich wieder normal, die vielen getrennten Körner und Klümpchen werden grösser und schliessen sich zu regelrechten Bindegewebsbalken zusammen, zwischen ihnen treten Spalträume auf, die sich bis zu normaler Weite ausdehnen, die Kerne nehmen wieder ihre natürliche Form und Grösse an. Auch das Epithel verliert seinen veränderten Charakter. Die Capillaren sind stark erweitert, stärker noch wie im nekrotischen Teil, die roten Blutkörperchen sind auch hier z. T. noch fest zusammengesintert, so dass man ihre Grenzen kaum zu erkennen vermag. Eine Anzahl von Gefässquerschnitten zeigt auch einen grossen Gehalt an polynucleären Leukocyten, die an der Gefässwand haften oder bereits in Mengen in das umliegende Gewebe eingewandert sind, besonders in der Richtung nach der Stichöffnung zu, wo sie oft an der Grenze der nekrotischen Zone in grösserer Anzahl beisammen liegen. Einkernige Exemplare sind hier noch fast gar nicht zu erkennen. Eine Vene, die in der Nähe der Grenze nach der ersten Zone zu geschnitten ist, hat einen fast normal zu nennenden Inhalt. An dem der Nekrose zugekehrten Teil ihrer Wand kleben 5 Leukocyten innen an; an ihnen haftet ein kleines Conglomerat von veränderten roten Blutkörperchen; die andern sind, wie gesagt, von gewöhnlichem Aussehen.

Der Übergang nach der 3. Zone ist ein sehr allmählicher. Nachdem alles, was an Degeneration erinnert, längst verschwunden ist, trifft man noch häufig auf Quer- oder Längsschnitte deutlich erweiterter Capillaren und sieht noch oft polynucleäre Leukocyten in den Spalten des Gewebes liegen.

Diese kann man übrigens auch nicht selten in der 3. Zone, der normalen Zone, entdecken, während dort der Grad der Gefässfüllung keine Abnormitäten mehr zeigt. Leukocyten allerdings, mehrkernige viel häufiger als einkernige, sind stets in ihnen in grösserer oder geringerer Anzahl zu sehen.

In einem Falle, in dem eine etwas grössere Hämorrhagie in den Stichkanal stattgefunden hat, sieht man die extravasierten roten Blutkörperchen zu beiden Seiten des Knorpels eine Strecke weit vorgeschoben, die in ihrer Grösse ungefähr der Ausdehnung der zusammenhängenden Haufen von Bacterien und Farbstoff, von denen früher die Rede war, entsprechen mag.

Stets habe ich mich danach umgesehen, ob vielleicht in der Nähe grösserer Gefässe sich mehr emigrierte Leukocyten vorfänden als weiter davon entfernt, um damit möglicherweise einen Anhalt für die Ausbreitung der makroskopisch gesehenen Trübung mit ihren Zipfeln längs der Gefässe zu finden, doch vergebens.

Dass es sich bei der Bildung des Hofes um ein Transsudat handelt, ist zwar schon nach der makroskopischen Beobachtung das nächstliegende, ist aber nun noch wahrscheinlicher geworden durch den Befund einer Zone von stark dilatierten Capillaren und von vielen frei im Gewebe gelegenen Leukocyten, deren Herkunft aus den Gefässen man oft mit Bestimmtheit nach den histiologischen Bildern behaupten möchte.

Ein Mittel, um durch direkte Beobachtung zu erfahren, ob der Hof durch Transsudation und vermehrten Flüssigkeitsgehalt der Gewebe entsteht, könnte man vielleicht darin zu finden glauben, dass man nach einer Zunahme der Abstände zwischen den einzelnen Bindegewebsfasern von der Peripherie nach der Stichöffnung zu suchte. Dies ist aber nicht angängig, weil die Schrumpfung der Gewebe durch die Fixierung und Einbettung und das Schneiden selbst sicher im stande sind, grosse Änderungen in der Lagerung der Fasern zu einander hervorzurufen. Eine andere Methode, über die Natur dieses Transsudates Aufschluss zu geben, ist der Versuch, durch Kochen oder Behandlung mit geeigneten Reagentien die Flüssigkeit zum Gerinnen zu bringen; mit ihm beschäftigt sich die

3. Versuchsreihe.

Im Versuch XIV (26. IX. 98) brachte ich nach Durchstechung eines jeden Ohres 1 Stunde später das eine in $^1/_2$ % Chromsäure für 48 Stunden und härtete weiter; das andre kochte ich 3 Minuten lang. Die Einbettung geschah in Paraffin; indes misslang der Versuch, diese Präparate zu schneiden, völlig.

Deshalb zog ich es vor, im Versuch XV (22. XII. 98) die nach $1^1/_2$ Stunden amputierten und in gleicher Weise wie in Versuch XIV behandelten Ohren (nur das Kochen hatte ich auf 2 Minuten beschränkt) in Celloidin einzubetten. Das Zerlegen in Schnitte gelang zwar hier ganz gut, das Resultat kann aber auch hier nicht befriedigen. Im gekochten Ohr sind alle Bindegewebsbalken derartig gequollen, dass sie fast nirgends einen Spalt mehr zwischen sich lassen. Gerinnungen sind in diesen wenigen sichtbaren Spalträumen nicht zu entdecken.

An dem in Chromsäure fixierten Ohr sind zwar die Spalten häufiger und deutlicher, doch ist auch in ihnen von Gerinnseln nichts zu erkennen.

So ist denn aus diesen Versuchen nur zu entnehmen, dass das den Hof bildende Transsudat arm an Eiweiss sein muss.

Besprechung der Ergebnisse der bisherigen Untersuchungen.

1) Was bedeuten die Veränderungen, die am Ohr des Kaninchens nach einer unblutigen Stichverletzung wahrgenommen werden?

Dass die rhythmischen Pulsationen der Gefässe, auch am unverletzten Ohr, ihr Tempo verändern, dass eine bedeutende Hyperaemie beider Ohren, auf der verletzten Seite stärker, auftritt und sehr bald schon rings um die Stichstelle herum eine grosse Anzahl von kleinen und kleinsten Gefässen sichtbar wird und sich erweitert und dass auch die Capillaren dort eine ausserordentliche Dilatation erfahren, das ist mit Sicherheit auf eine Läsion der sympathischen Nerven zurückzuführen.

Dass arterielle Hyperaemie. und um diese handelt es sich ja in unserm Fall vor allem, hervorgerufen durch eine Lähmung der vasoconstrictorischen Nerven, zu vermehrter Transsudation führt, ist aus zahlreichen Arbeiten genugsam bekannt, es genügt, v. Recklinghausen (27) als Gewährsmann zu nennen.

So wird denn auch sofort das Auftreten des grauen Hofes erklärlich, der auch aus den allgemeinen Erwägungen als auf Ansammlung von Flüssigkeit beruhend angesehen werden muss, weil er so ungemein schnell auftritt, weil die Ausbreitung vom Centrum nach der Peripherie, nach allen Seiten der Umgebung hin, ebenfalls diesen

Gedanken nahelegt und weil das Dunklerwerden der unteren Partieen und das schliessliche Herabsinken der Hauptmasse nur mit einer solchen Auffassung in Einklang gebracht werden können. Die grosse Anzahl von frei im Bindegewebe gelegenen Leukocyten, deren Herkunft aus den Gefässen keinem Zweifel unterliegen kann, zeigt uns ferner, dass die Möglichkeit eines vermehrten Austritts von Flüssigkeit aus diesen Gefässen jedenfalls auch vorhanden ist.

Dass der Hof so lange sichtbar bleibt, kann nur dadurch erklärt werden, dass ebenso lange Zeit hindurch die Transsudation anhält; eine Flüssigkeitsmenge, auf einmal unter die Haut gebracht, wird erfahrungsgemäss durch die Resorption sehr schnell unsichtbar. Auch das allmähliche Dichterwerden der Trübung ist sicher zum Teil auf anhaltenden Erguss von Flüssigkeit ins Gewebe zurückzuführen.

Dass der Hof grössere Zipfel an kleinen Venen hin ausschickt, beruht mit grösster Wahrscheinlichkeit darauf, dass diese, wie es auch an grösseren Gefässen der Fall ist, von grösseren Lymphbahnen begleitet werden, auf denen der Erguss abfliesst.

Unerklärlich bleibt nur der Befund, dass der Hof nicht in allen Versuchen die völlig gleiche Beschaffenheit hat, sondern dass gerade bei den Versuchen mit Zinnober eine ganz besonders grosse Menge von mehrkernigen Leukocyten auftritt; von einem chemischen Reiz kann hier nicht wohl die Rede sein.

Schliesslich sei noch einmal erwähnt, dass die Gewebspartieen, die direct an den Stichkanal angrenzen, sehr schnell (nach 15 Minuten ist diese Erscheinung schon recht ausgeprägt) einer Veränderung unterliegen, indem durch starke Quellung und Homogenwerden der gesamten Bindegewebsbalken ein ziemlich breiter und sehr dichter Verschluss gegen die Stichöffnung hin gebildet wird, der aber sehr viel weniger exact sich gestaltet, sobald durch ein Blutcoagulum oder gleich beim Stich mit eingedrungene Fremdkörpermassen eine Decke sich über die eröffneten Gewebsspalten legt.

2) Wie haben wir uns die Vorgänge zu denken, die sich mit den Fremdkörpern nach ihrer Einbringung in Stichwunden abspielen?

Eine Aufnahme und einen Weitertransport durch Zellen schliessen wir nach den vorliegenden Befunden für die ersten 1½ Stunden vollständig aus.

Dass ein Wachstum lebender Bacterien um diese Zeit für die Weiterverbreitung der einzelnen Bacillen eine Rolle spiele, ist gleichfalls als sehr unwahrscheinlich abzulehnen, da nirgends ausserhalb der Zone der zusammenhängenden Haufen kleine Gruppen von Bacterien in irgendwie nennenswerter Anzahl gefunden worden, auch niemals dort Bacillenfäden zu bemerken gewesen sind. Dass am Orte

der Infection selbst, im Gebiete der Haufen, eine Vermehrung der Bacterien vor sich gegangen ist, ist nicht unmöglich; doch kann eine solche nicht von Einfluss auf die Verbreitung der einzelnen Individuen in die Umgebung von Einfluss sein. Denn durch directes Weiterwachsen sind die am entferntesten von der Impfstelle aufgefundenen Bacillen sicher nicht dahin gelangt, weil ganz erhebliche Abstände zwischen den einzelnen Individuen vorhanden sind, und weil gerade der Zinnober sich am weitesten ausdehnt. Dieser Befund aber gerade und der entgegengesetzte nach Einbringung von abgetöteten Anthraxbacillen, wo die einzelnen Bacillenconglomerate jedes für sich wieder einem besonders grossen Fremdkörper entsprechen, weisen darauf hin, dass der Transport in dieser Zeit jedenfalls ein rein passiver ist, ein Verschlepptwerden: Je feiner die Teilchen sind, desto weiter ist das Gebiet, in das sie verstreut werden, ohne Rücksicht darauf, ob es sich um indifferente Stoffe oder um hochvirulente Bacillen handelt.

Der Flüssigkeitsstrom, der gleich nach der Verletzung entsteht und, wie ich früher erwähnte, längere Zeit anhält, reisst gerade im Anfang, wo er von besonderer Geschwindigkeit zu sein scheint, Teile der eingebrachten Massen mit sich und führt sie davon, kann und wird aber auch nachher noch immerfort neue Partikelchen davon loslösen und forttragen. Weniger hat dieser Strom anscheinend zu thun mit der Ausdehnung der zusammenhängenden Haufen nach der Peripherie zu, es macht vielmehr ganz den Eindruck, als ob bei dem Durchtritt der Nadel durch die verschiedenen Schichten des Ohrs einzelne Gewebsspalten zum Klaffen gebracht wären und in diese hinein von der eingebrachten Masse eingepresst worden sei. Die Lage der letzten Ausläufer der Haufen spricht allerdings dafür, dass auch noch etwas andres als dies rein traumatische Moment, wenn ich mich so ausdrücken darf, einen Einfluss auf die Ausdehnung dieser Zone gehabt habe. Es findet auch hier eine Verschleppung der grösseren Häufchen eine kleine Strecke weit statt, da man bei Zinnober bis in die feinsten Spalten hinein, bei Bacillen nicht ganz so weit die Häufchen verfolgen kann, an Stellen, wohin sie unmöglich durch blosses Einpressen gelangt sein können.

Die verhältnissmässig grosse Ausbreitung dieser Zone beim Versuch mit abgetöteten Anthraxbacillen erklärt sich aus der grösseren Gewalteinwirkung, die ja auch zu einer stärkeren Erweiterung der Stichöffnung die Veranlassung gegeben hat.

Als Ursache davon, dass es mir nie gelang, im Lumen sicher erkennbarer Lymphgefässe Bacillen oder Farbstoff aufzufinden, ist einmal denkbar, dass vielleicht die Fremdkörper, die an der Stelle der Verletzung in eröffnete Lymphgefässe gelangten, sofort von ihrem Strome mitgenommen wurden. Andrerseits kann man sich aber auch

recht wohl vorstellen, dass sie erst später als nach $1^1/_2$ Stunden im Umkreis der Stichstelle in (geschlossene) Lymphgefässe eindringen, oder dass sie erst in grösserer Entfernung von der Stichöffnung in solche Gefässe dadurch hineingelangen, dass sie bei dem (allerdings hypothetischen) allmählichen Zusammenfliessen der Gewebsspalten zu Lymphgefässen von jenen in diese hineingeraten.

Dass die Verschleppung gleich zu Anfang sehr schnell vor sich geht, wird bewiesen durch die Angabe Henle's (46), dass schon 5 Minuten nach Betupfen frischer Wunden mit Zinnober Teilchen desselben bereits weit in die Gewebe vorgedrungen sind.

Weitere Untersuchungen dieser Art zu früherer Zeit als die meinigen sind zur Erkenntnis dieser Vorgänge notwendig.

Eine kurze Bemerkung darüber, wie ich mir die Strömungsverhältnisse der Gewebslymphe denke, wird hier am Platze sein. Ich stelle mir nicht etwa vor, dass nur dicht neben dem Stichkanal die Vermehrung der Gewebsflüssigkeit platzgreift, sondern mache für diese Erscheinung die gesamten in grösserem Umkreis um die Impfstelle herum gelegenen dilatierten Capillaren verantwortlich, wenn auch die Lymphproduction an der Grenze der nekrotischen Zone sicher am stärksten ist, weil eine solche Menge von Capillarquerschnitten wie dort weiter nach der Peripherie zu nicht neben einander zu finden ist. Die Lymphe, die dort produziert ist, muss aber, da sie sich wegen der Straffheit des Gewebes nicht ansammeln kann, abfliessen und thut dies nach der Peripherie zu, und zwar, wie aus meinen Versuchen — man vergleiche auch die auf Seite 27 mitgeteilte Tabelle — hervorgeht, ohne Bevorzugung einer bestimmten Richtung, sondern vielmehr nach allen Seiten ungefähr gleichmässig. Der Lymphstrom nimmt die Fremdkörper mit sich — und zwar verschieden weit, und das ist der spezielle Gegenstand der 3. Frage, auf die wir bald zu sprechen kommen.

Dass Bacterien, lebende und tote, in die Blutbahn auch bei noch so geringer Eingangspforte durch angerissene Capillaren gelangen können und damit natürlich ein Weitertransport auf diesem Wege möglich ist, ist durch meine Präparate erwiesen, wo ich sie, wie bemerkt, nicht gar selten in Querschnitten kleinerer mit Muskulatur versehener Gefässe und von Capillaren einwandsfrei nachweisen kann. Auf den einen Bacillus, den ich bei dem Versuch mit abgetöteten Anthraxbacillen zwischen Blutkörperchen innerhalb der mittleren Ohrarterie liegen sah, darf ich wohl mit Recht ein besonderes Gewicht legen; denn dass der Bacillus auf dem Umwege durchs Herz hierhin gelangt ist, ist nach den vorher genannten Befunden von Bacillen in Capillaren und kleinen Venen als sicher anzunehmen. Dass Eingangspforten bestanden haben, ist durch die in allen Fällen nahe dem Stichkanal gefundenen bald mehr bald weniger beträchtlichen

Blutungen erwiesen: nichts steht der Auffassung im Wege, dass sie zum Teil aus venösen Capillaren und kleinsten Venen erfolgt sind, die die Fremdkörper angesogen haben.

Dass ich in einem Versuch mit virulenten Anthraxbacillen und in denen mit Zinnober nichts davon in Blutgefässen habe finden können, kann auf einen bei der Grösse der Blutbahn nur zu nahe liegenden Zufall zurückzuführen sein, oder darauf, dass ich eben solche Schnitte nicht zu Gesicht bekommen habe. Indessen ist es auch möglich, dass eine Aufnahme dieser Bestandteile durch die Blutgefässe in diesen Versuchen überhaupt nicht erfolgt ist, also nur auf dem Lymphwege eine Resorption zu stande gekommen ist.

3) Wie sind die Unterschiede in dem Transport von Fremdkörpern verschiedener Art von einer Stichwunde aus zu erklären?

Über die Unterschiede der Ausbreitung verschiedener Fremdkörper von einer Stichstelle aus, wie sie bei diesen Untersuchungen zu Tage getreten sind, belehrt am besten ein Blick auf die Seite 27 mitgeteilte Tabelle. Dass diese Differenzen bestehen, und zwar in so hohem Grade, ist gerade deshalb so wichtig hervorzuheben, weil doch, wie früher erwähnt, nach den Untersuchungen über die Verschleppung auf dem Blutwege weder den Grössen — noch den Virulenzverhältnissen ein Einfluss hierauf zukommt.

Unterwerfen wir die einzelnen Impfstoffe mit Rücksicht auf die vorliegende Frage einer Betrachtung, so wird ohne Weiteres auffallen, dass das am feinsten verteilte, aus den kleinsten Teilchen bestehende Material, der Zinnober, eine Ausbreitung erfahren hat, an die keine der Bacillenarten auch nur annähernd herankommt. Nicht nur die zusammenhängenden Haufen sind um eine erhebliche Strecke weiter in die letzten Enden der Bindegewebsspalten vorgedrungen, sondern vor allem sind in einer Entfernung, wo nur mit grosser Mühe in 5—8 Schnitten ein einzelner Bacillus zu entdecken oder wo überhaupt keiner mehr zu finden ist, so reichlich feinste Zinnoberkörnchen vorhanden, dass in jedem Gesichtsfeld mit Oelimmersion ein oder mehrere Körnchen deutlich erkennbar sind.

Die dieser Verschleppung gegebene mechanische Deutung erhält eine Stütze durch das Verhalten der abgetöteten Anthraxbacillen. Zu Klumpen zusammengeballt, stellen sie die grössten Fremdkörper dar, die wir zu unseren Versuchen herangezogen haben; ein grosser Teil der Kraft des Flüssigkeitsstroms wird dazu verbraucht, den Knäuel aufzulockern, zu durchdringen; die mühsam frei gemachten Bacillen werden nur in geringe Entfernung verschleppt.

Immerhin schliesst diese mechanische Auffassung der Befunde

absolut nicht aus, dass für die Geschwindigkeit der Strömung noch andre Umstände von Bedeutung sind, wenn auch erst in zweiter Linie.

Solche glaube ich wenigstens als Ursache davon ansehen zu müssen, dass virulente Anthraxbacillen doppelt so weit verschleppt werden als Subtilisbacillen, wo doch Unterschiede in der Grösse und Form dieser Bacillenarten nicht vorliegen. An Wachstumsvorgänge könnte man ja schon denken, und ihre Heranziehung kann auch nicht völlig abgewiesen werden; indessen dürfte eine Vermehrung von Bacterien in der Zone der Haufen, und diese kann ja nur in Betracht kommen, einen Einfluss auf die Gesamtausdehnung der einzelnen Individuen, um die es sich doch besonders handelt, nicht in einigermassen beträchtlichem Umfange gewinnen. Ein andrer Umstand mag aber vielleicht, wenn auch nur hypothetisch, herangezogen werden dürfen, dass nämlich die Stoffwechselprodukte der Milzbrandbacillen es sind, die durch eine besondere chemische Wirkung eine erhöhte Geschwindigkeit des Lymphstroms veranlassen. Haben doch Gaertner und Roemer (41) gerade an Bacterienproteïnen solche Eigenschaften entdeckt, wie sie von Heidenhain (cit. bei Gaertner und Roemer) und Rogowicz (29) an organischen und unorganischen Körpern bereits früher nachgewiesen worden waren, die sie veranlasst hatten, diese Substanzen als „Lymphagoga“ zu bezeichnen.

Dass ganz vereinzelte Bacillen noch weiter peripheriewärts im Gewebe verbreitet gewesen und mir nicht zu Gesicht gekommen sind, weil doch nicht jeder Schnitt aufgehoben und durchgesehen werden konnte, will ich durchaus nicht für unmöglich erklären. Doch habe ich, wie gesagt, eine grosse Strecke jenseits der letzten von mir notierten Bacillen sowohl bei Subtilis- wie auch bei Anthraxbacillen trotz sehr sorgfältigen Suchens kein Exemplar mehr entdecken können.

II. Hauptgruppe.

Versuche mit subcutaner Injection von Fremdkörpern.

1) Virulente Anthraxbacillen.

a) Versuch I (1. IX. 97):

Kaninchen — rechte vordere Extremität subcutane Injection. Tötung $1^1/_2$ Stunden darauf und Exstirpation der Axillardrüsen.

Befund: Über den Bacillenbefund ist zu berichten, dass solche um diese Zeit in den Lymphdrüsen erkennbar sind, wenn auch nur spärlich, 1 bis 3 Bacillen im Schnitt, und auch diese nicht in jedem, sondern etwa im 3. oder 4. Schnitt.

Sie liegen fast alle im Gebiet des eigentlichen Lymphstromweges, von den Randsinus bis zu dem lockern lymphbahnreichen Gewebe am Drüsenhilus, wo von Marksträngen kaum noch etwas zu bemerken

ist. In diesem Gewebe, das einen verhältnismässig grossen Teil vieler Lymphdrüsendurchschnitte ausmacht, sind sie noch am häufigsten zu finden. Ganz vereinzelte Bacillen sind auch deutlich zwischen den Zellen der Follikel und Markstränge zu sehen.

Der Gehalt der Lymphstromwege an vielkernigen Leukocyten ist sehr gross. Häufig sind die Schnitte, in denen gerade im Gewebe der Drüse nichts von Bacillen zu sehen ist, während in allernächster Nähe, bisweilen direct an die Drüsenkapsel angrenzend, grössere Häufchen von ihnen liegen, die in einigen Fällen eine deutliche Umgrenzung von platten Zellen zeigen, also wohl sicher ein Lymphgefässlumen ausfüllen. In einigen Präparaten habe ich auch Querschnitte von einem solchen Gefäss erhalten, das von einer Anzahl polynucleärer Leukocyten erfüllt ist, zwischen denen mehrere Bacillen zu erkennen sind. Nie habe ich einen einzigen Bacillus von einer Zelle umschlossen entdecken können. Vielkernige Wanderzellen dagegen sind, in der Nähe der Lymphdrüse mehr in Haufen bei einander, weiterhin, wenn ich einmal etwas mehr Gewebe mitgenommen hatte, mehr unregelmässig verstreut ringsherum um die Drüsenquerschnitte vorhanden. Alle Blutgefässe, selbst arterielle, zeigen einen grossen Reichtum an ihnen. In den Capillaren ist ebenso wie in den grösseren Gefässen von Bacterien nichts zu sehen.

Eine Ergänzung dieser Befunde bietet ein 2. analoger Versuch.

b) Versuch II (6. IX. 97):

Kaninchen*) — rechte vordere Extremität — subcutane Injection. Tötung durch Nackenschlag $1^1/_2$ Stunden darauf, Exstirpation der Achseldrüsen.

Befund: Auch hier ist der Befund an Bacillen in der einen Lymphdrüse ein im Ganzen geringer, etwa wie im vorigen Versuch. Auch der Ort ihrer Lage ist der gleiche. Der Gehalt der Randsinus und des früher beschriebenen Gewebes am Hilus an mehrkernigen Leukocyten ist ausserordentlich gross, auch ausserhalb der Drüse sind sie sehr reichlich vorhanden, und bisweilen sieht man ein Vas efferens an der Convexität der Drüse einmünden, das ganz vollgepfropft von ihnen ist. Eine zweite Drüse verhält sich gerade so. An einer dritten ist ein grösserer Gehalt an Bacillen zu konstatieren, und zwar liegen sie hier auch nicht in allen Querschnitten, sind aber mehrfach zu einer kleineren oder grösseren Anzahl an einander hängend zu sehen; einer dieser Fäden, der aus 8 Bacillen zusammengesetzt ist, ragt erst etwa zur Hälfte in die Drüse herein, der Rest liegt seitlich abgebogen noch ausserhalb. Auch im Gewebe um die Drüse sind hier und da, aber nur in sehr spärlicher Anzahl, Bacillen einzeln

*) Dieses Tier wurde durch Stichinfection an den Ohren mit Anthrax- und Subtilisbacillen geimpft und erhielt an der linken vorderen Extremität eine Injection von Subtilisbacillen.

oder in Fäden sichtbar, theilweise in Häufchen vielkerniger Leukocyten liegend, teils auch frei von diesen.

In Blutgefässquerschnitten in und neben den Drüsen ist von Bacillen nie etwas zu sehen. In der Gegend ausserhalb des Hilus liegen nie Bacillen, auch ist ein Vas efferens nicht deutlich zu erkennen gewesen.

2) Bacillus subtilis.

a) Versuch I (1. IX. 97):

Kaninchen*) — linke vordere Extremität — subcutane Injection. Tötung $1^1/_2$ Stunden später durch Nackenschlag. Exstirpation der Achseldrüsen.

Befund: Die Schnitte durch die Lymphdrüsen geben genau dasselbe Bild wie beim Versuch mit Anthraxbacillen. Auch hier sind Bacillen deutlich, wenn auch spärlich vorhanden, fast ausnahmslos im Randsinus oder dem Gewebe am Hilus zu finden, ganz selten kann man auch einen einzelnen zwischen den Zellen eines Follikels nachweisen. Die Lage solcher Bacillen ist stets nahe der Grenze des Follikels oder Markstrangs, nach den Sinus zu.

Im Bindegewebe um die Lymphdrüsen herum sind hier und da Bacillen zu sehen, an einer Stelle eine grosse Masse davon. Polynucleäre Leukocyten sind hier etwa in derselben Menge und Anordnung vorhanden wie in den Anthraxbacillen-Versuchen. Neben einer Lymphdrüse ist eine Strecke weit auch ein Teil einer Talgdrüse getroffen, und in dem Bindegewebe zwischen ihren Läppchen gelang es zweimal, einen Bacillus zu entdecken. Niemals werden Bacillen in den Capillaren der Lymphdrüse gesehen.

b) Versuch II (6. IX. 97):

Kaninchen — linke vordere Extremität — subcutane Injection. Tötung nach $1^1/_2$ Stunden. Exstirpation der Axillardrüsen.

Befund: Abweichungen von dem beim vorigen Versuch Gesagten finden sich wenig, nur dass die Gesammtzahl der Bacillen in den Drüsen etwas grösser zu sein scheint. In einer Drüse fällt im Gewebe am Hilus ein feines fädiges blaugefärbtes Netzwerk auf, das den Eindruck macht, als sei es durch Gerinnung eiweisshaltiger Flüssigkeit entstanden. Sonst ist der Befund des vorigen Versuchs durch nichts zu ergänzen.

3) Zinnober.

Versuch VIII (12. IX. 98):

Kaninchen — linke vordere Extremität — subcutane Injection.

*) Dies Tier ist am rechten Vorderbein durch subcutane Injection mit Anthraxbacillen infiziert worden.

Tötung durch Nackenschlag $1^1/_2$ Stunden später und Exstirpation der Achseldrüsen.

Befund: In allen drei exstirpierten Lymphdrüsen sind sehr reichliche Mengen von feinsten Zinnoberkörnchen vorhanden. Auch in dem Gewebe, das die Drüsen umgiebt, ist überall ohne Mühe eine grössere oder kleinere Anzahl von Körnchen anzutreffen, und nicht selten kann ich an einem Schnitt sehen, wie förmliche Strassen, gebildet von grossen Mengen vielkerniger Leukocyten — die auch hier in ganz besonders grosser Anzahl vertreten sind — vermengt mit sehr vielen Zinnoberkörnchen zur Convexität der Drüse hinziehen. Dieselbe Masse füllt alle Sinus der Drüsen und das Gewebe am Hilus; ebensolche Strassen wie an der Convexität sind nun zwar vom Hilus ausgehend nicht zu beobachten, doch liegen auch dort im Bindegewebe überall einzelne Körnchen verstreut. Aber auch in Follikeln und Marksträngen der Drüsen sind nicht wenige rot leuchtende Körnchen erkennbar, die, wie das auch bei den mit Zinnober geimpften Ohren der Fall war, lebhaft gegen die blau gefärbten Zellkerne abstechen. Sie sind ganz zweifellos im Schnitt selbst gelegen, zum Teil sogar durch verschiedene Einstellung als zwischen und auch unter einigen der Zellkerne gelegen nachzuweisen, so dass auch mikroskopisch mit Sicherheit behauptet werden kann, dass sie jedenfalls zum Teil nicht nachträglich an ihre Stelle gelangt sind, etwa durch das Mikrotommesser. Die Gesamtzahl der in Follikeln und Marksträngen gefundenen Körnchen ist allerdings ganz bedeutend geringer als die in den Sinus sichtbaren Mengen. Niemals habe ich auch in diesen Präparaten Farbstoffkörnchen in Zellen entdecken können, nie auch in den Capillaren der Drüsen.

Von den Injectionsversuchen mit Anthrax-, Subtilisbacillen und Zinnober habe ich einige Lymphdrüsenschnitte nach van Gieson gefärbt: ausser einer bald mehr bald weniger stark ausgesprochenen Desquamation der die Sinus auskleidenden Endothelien wird aber nichts Bemerkenswertes gefunden.

Besprechung der in der II. Hauptgruppe gewonnenen Resultate.

Wie man sieht, bilden meine Befunde eine, wie ich glaube, notwendige Bestätigung der Behauptung Nissen's (39) und Halban's (50), dass Anthraxbacillen $1^1/_2$ resp. $1^3/_4$ Stunden nach subcutaner Injection in den regionären Lymphdrüsen nachzuweisen sind; eine Angabe, die sie allerdings nur darauf zu stützen vermochten, dass sie nach dieser Zeit auf dem Wege des Culturverfahrens ein positives Resultat erhielten. Will man aber genaueres erfahren, ob die Substanz auch wirklich in den Lymphwegen der Drüse und nicht in ihren Blutgefässen liegt, — was doch schon nach 5 Minuten möglich ist, — will man ferner die ausserhalb der Drüse in ihrer nächsten Nähe

befindlichen Fremdkörper trennen von den im Innern gelegenen, so ist ohne Zweifel eine mikroskopische Untersuchung bei aller ihrer Schwierigkeit in Anwendung zu ziehen. Sie dürfte auch vor allem geeignet sein, gerade in den frühesten Zeiten Aufschluss über die Ankunft der Fremdkörper in den Drüsen zu geben.

Durch meine Resultate ist ferner der Beweis erbracht, dass zu einer Zeit, wo zuerst der Culturversuch Bacillen in den Lymphdrüsen erkennen lässt, eine mikroskopische Untersuchung derselben nicht ganz so aussichtslos ist, wie Nissen glaubte annehmen zu dürfen, und dass es schon früher als zur Zeit deutlicher mit blossem Auge wahrnehmbarer Veränderungen der Lymphdrüsen gelingt, in ihnen mikroskopisch Bacillen zu erkennen, was Halban in seinen diesbezüglichen Präparaten nicht möglich gewesen war.

Von Interesse war es für mich, nicht nur in den Bahnen des gewöhnlichen Lymphstroms, den Randsinus und dem Gewebe am Hilus der Lymphdrüsen, die eingebrachten Stoffe, Bacillen und Farbstoff, wiedergefunden, sondern sie auch deutlich zwischen den Zellen der Follikel und Markstränge beobachtet zu haben.

Hierüber existieren verschiedene Angaben.

Busch (5) berichtet, dass er nach einer Injection von zinnoberhaltigem Oel unter geringem Druck in die zerstörte Markhöhle der Tibia von Kaninchen 2 Stunden später in den Lymphdrüsen am Knie Teile der injicierten Massen wiedergefunden habe, und zwar auch, wie in meinen Präparaten, in allen Teilen der Drüse, auch in Follikeln und Marksträngen.

Toldt (12) und Ponfick (15) dagegen, die Anilinblau und Zinnober in die Venen von Hunden, Kaninchen und Meerschweinchen einspritzten und dann die Lymphdrüsen, welche die Leberlymphe aufnehmen, untersuchten, erstere 7—8 Stunden später, letztere jedenfalls vor Ablauf von 3 Stunden, sahen den Farbstoff dort nur in den Sinus und den Lymphgängen am Hilus.

Wilhelm Müller (24) traf nach Resorption grosser Hämatome an der vorderen Extremität von Hunden die roten Blutkörperchen schon 40 Minuten später in den Achseldrüsen wieder, aber auch nur in den eigentlichen Bahnen des Lymphstroms; erst am 6. Tage waren vereinzelte rote Blutkörperchen zwischen die Zellen der Follikularstränge eingedrungen.

Abgesehen also von dem letztgenannten Autor, der mit Substanzen ganz andrer Form und Grösse arbeitete wie ich, scheinen die Resultate von Toldt und von Ponfick auf den ersten Blick mit den meinigen in Widerspruch zu stehen. Indes ist das, wenn wir näher zusehen, gar nicht unbedingt nötig, da möglicherweise der Übertritt der Stoffe aus dem Blut in die Lymphgefässe so viel Zeit beansprucht haben kann, dass erst ganz spät ein Einwandern in die Lymphdrüsen erfolgen

konnte und aus diesem Grunde vielleicht ein Eindringen der Farbstoffteilchen in die compactere Substanz der Follikel noch nicht erfolgt war. Busch's Angaben stimmen aber völlig mit den Bildern überein, welche ich in meinen Präparaten gesehen und beschrieben habe.

Gehe ich im Einzelnen auf die Befunde nach Infection mit Anthrax- und Subtilisbacillen ein, so sind Unterschiede zwischen ihnen kaum zu constatieren; beide sind in einer im ganzen geringen und einander etwa gleichkommenden Anzahl von Exemplaren vertreten und lassen sich in ihrer Lage und ihrem sonstigen Verhalten kaum unterscheiden.

Nur das eine Moment verdient hervorgehoben zu werden, dass in den Schnitten der einen mit Anthraxbacillen inficierten Drüse und in ihrer nächsten Nähe mehrere Ketten von Bacillen zu sehen sind. Ob wir es aber hier mit Wachstums- und Vermehrungserscheinungen zu thun haben oder ob bei der Injection eine Portion von der Cultur in ein grösseres Lymphgefäss geraten und bis zur Drüse hingeschwemmt worden ist, muss ich dahingestellt sein lassen. Die bezügliche Lymphdrüse an und für sich enthält im Grossen und Ganzen kaum mehr Individuen als die übrigen.

Es kann auf den ersten Blick vielleicht befremden, dass ich in einem meiner Versuche beide Ohren und die beiden vorderen Extremitäten mit Anthrax- und Subtilisbacillen zugleich geimpft habe Die Möglichkeit aber, dass dadurch eine Fehlerquelle geschaffen worden sei, ist durchaus abzulehnen; denn wenn auch zu dieser Zeit im Blute bereits durch directe Resorption von der Impfstelle aus eine ganze Anzahl von Bacterien sich befunden haben mögen, so können sie doch damals noch nicht in das Lymphdrüsengewebe und die Lymphwege übergetreten sein. Ihre ausschliessliche Lage im lymphatischen Gewebe meiner Lymphdrüsenpräparate ist ein Beweis, dass sie nur auf dem Lymphwege dahin geraten sein können.

Ganz andere Befunde liefert aber der Versuch mit Zinnober-Injection, der uns zeigt, dass der Unterschied zwischen ihm und den Bacillenversuchen ganz genau dem entspricht, den ich bei den Stichversuchen am Ohr zwischen den verschiedenen Impfmaterialien constatieren konnte. Hatten wir bei den Versuchen mit Bacillen nur ganz vereinzelte Exemplare nachweisen können, so sehen wir hier alle Teile der Drüsen in jedem Schnitt von den feinsten Partikelchen der eingebrachten Masse mehr oder weniger überflutet. Auch in dem Gewebe ringsherum sind sie in jedem Gesichtsfeld in grösserer Anzahl einzustellen.

Diese Verhältnisse lassen meine früher auf Grund gewichtigerer Beweisgründe ausgesprochene Behauptung als sehr annehmbar erscheinen, dass Grössen- und Formverhältnisse bei der Resorption körperlicher Bestandteile auf dem Lympfwege, wenigstens in den Anfangsstadien, eine hervorragende Rolle spielen.

Ein anderes Moment von Bedeutung ist sicher auch die Art der Einbringung, wie das ja aus zahlreichen Arbeiten neuerer Untersucher,

z. B. auch Schimmelbusch's und Ricker's (48), zur Evidenz hervorgeht. Die bei subcutaner Injection eingebrachte Flüssigkeitsmenge lässt eine schnellere Resorption zur Geltung kommen als eine subcutane Verreibung.

Vergleicht man die Entfernungen, die in den Versuchen mit Stichinfection und mit Injection von den Partikeln der Impfstoffe zurückgelegt worden sind, so mag es auffallen, dass in den ersten Versuchen Subtilisbacillen nur 7 mm, Anthrax nur 16 mm weit transportiert wurde, und man könnte denken, dass doch vielleicht noch weiterhin Bacillen hätten gefunden werden können, wo doch in den Versuchen der II. Hauptgruppe diese Bacillen zu derselben Zeit einen Weg von $6^1/_2$ cm zurückgelegt hatten. Das ist nun zwar, wie ich früher zugegeben habe, a priori nicht ganz auszuschliessen, es braucht aber nicht zuzutreffen aus 2 Gründen: erstens ist, wie ich eben hervorgehoben, die Art der Einbringung in beiden Versuchsgruppen eine ganz andere gewesen, in dieser Beziehung bedeutend zu Gunsten der Injectionsmethode, und zweitens ist leicht einzusehen, dass der Verschleppung von Substanzen durch das compacte derbe Bindegewebe des Kaninchenohrs weit grössere Hindernisse im Wege stehen werden als dem Transport durch das lockere, lymphspaltenreiche Unterhautbindegewebe des Vorderbeins und vor allem der Achselhöhle.

Wende ich mich noch zur Erörterung der Befunde am Gewebe selbst, so treten uns da wieder die grossen Mengen von vielkernigen Leukocyten entgegen. Dass die Leukocyten in der Drüse selbst und in den Lymphgefässen, die zu ihr hinführen, so reichlich vorhanden sind, darf nicht auffallen, wenn wir bedenken, dass nach den Versuchen am Ohr zu schliessen, ringsherum um den Ort der Verletzung sehr grosse Mengen von ihnen in kürzester Zeit auftreten, aus den stark erweiterten Capillaren heraus ins Gewebe einwandern, und dass sie, zum Teil durch den Lymphstrom fortgetragen, sich schliesslich in den Gefässen nahe den Lymphdrüsen und in ihnen selbst in grösseren Mengen zusammenfinden müssen. Andererseits ist aber ein Teil von ihnen auch dicht an und in der Drüse ausgewandert, wie die Gefässerweiterung und die vermehrten Leukocyten in den Lumina zeigen.

Die Abschilferung der die Lymphsinus auskleidenden Zellen ist ein Befund, der beweist, dass schon zu so früher Zeit das Gewebe der Lymphdrüsen von abnormen Einwirkungen betroffen worden ist. Da wir nun bei allen den verschiedenen Impfstoffen in gleicher Weise diesem Vorgang begegnen, so liegt es am nächsten, ihn auch auf eine gleiche Ursache zurückzuführen. Es ist recht wohl denkbar, dass die Resorption der vermehrten Gewebs- und Injectionsflüssigkeit als Grund dafür anzusehen ist. Ein Gleiches beobachtet man ja auch bei der Resorption entzündlichen Exsudates, sowie bei Entzündung der Drüse selbst als eine der ersten Veränderungen.

Es sei mir an dieser Stelle gestattet, mit Hülfe der mit meinen Versuchen gewonnenen Kenntnissen auf einige Punkte der Halban-schen Arbeit (50) einzugehen, die einer Kritik zu bedürfen scheinen.

Der wichtigste ist der, dass er im Gegensatz zu Schimmelbusch und Ricker (48) behauptet, eine Resorption der Bacterien von blutenden Wunden geschehe nur auf dem Lymphwege, und die Bacterien gingen nur auf diesem Umwege ins Blut über.

Die Anordnung der Versuche aber, deren Ergebnisse ihm seiner Meinung nach das Recht geben, jene Behauptung auszusprechen, ist meiner Überzeugung nach nicht geeignet, einen Vergleich zwischen seinen Untersuchungen und denen Schimmelbusch's und Ricker's zuzulassen. Diese beiden Autoren haben blutende Hautmuskelwunden von 1 cm Länge und mehr angelegt und dahinein die Bacterien verimpft. Halban dagegen hat mit Nadeln, an die er eine Öse von den Culturen angetrocknet hatte, je 2 Stiche durch die ganze Dicke der vorderen Extremität von Kaninchen ausgeführt, die von einer Blutung gefolgt gewesen sind.

Diese Methode bietet für die Resorption ganz ausserordentlich weniger günstige Resorptionsbedingungen als die erstere. Man kann sich leicht davon überzeugen, dass bei einem so ausgeführten Stiche fast das gesamte Impfmaterial durch die straffe Kaninchenhaut von der Nadel abgestreift wird und draussen auf der Haut haften bleibt. Was aber trotzdem an der Nadel sitzen geblieben ist, wird auch kaum von dem viel weicheren Binde- oder gar Muskelgewebe zurückgehalten werden; beim Herausziehen aber, wo der Durchmesser der durch die Stichöffnung zurückgleitenden Nadel ständig im Abnehmen begriffen ist, wird hier erst recht nichts mehr abgestreift werden. Höchstens kann am Schluss des Einstichs, wenn die Spitze auf die gegenüberliegende Hautdecke von innen her auftrifft, und sie durchbohrt, dieser und jener Bacillus hier in der Cutis oder Subcutis hängen bleiben und dann einer Resorption anheimfallen, die, ganz entgegen der Halban-schen Absicht, als vorwiegend lymphatische zu bezeichnen ist.

Dass dies etwas ganz anderes ist, als wenn man in eine grössere blutende Wunde eine Menge von Bacterien direct hineinbringt, liegt auf der Hand.

Betrachten wir die Resultate dieser Versuche, so wurden in den regionären Lymphdrüsen auf dem Wege der Cultur Staphylococcus aureus nach 1 Stunde 11 Min., Anthraxbacillen nach $2^1/_2$ Stunden, Diplococcus Fränkel-Weichselbaum nach 3 Stunden 20 Min., Bacillus Prodigiosus aber nach 5 Min. schon gefunden, während im Herzblut und in der Milz noch nichts zu finden war.

Diesem negativen Befund im Herzblut und der Milz kann ich keinen Werth beilegen, aus dem eben angegebenen Grunde der durch die Versuchsanlage gesetzten ungünstigen Resorptionsbedingungen.

soweit sie das Blut angehen, vor allem aber auch wegen der ihrem Umfang nach ungenügenden Untersuchung der innern Organe. Sie kann sich nicht messen mit den von Schimmelbusch und Ricker vorgenommenen der verschiedensten Organe, unter genauester Zerkleinerung derselben; übertrifft ja doch schon die Leber allein um ein Vielfaches die von Halban gewählte Milz.

Halban's Angaben sind also nicht geeignet, die seitdem auch von Noetzel (53) bestätigten und erweiterten Resultate von Schimmelbusch und Ricker irgendwie zu erschüttern.

Andererseits geht aus Halban's Versuchen hervor, dass die Resorption auf dem Lymphwege von der Impfstelle bis zur nächsten Lymphdrüse rasch erfolgt, rascher als das bei ihren die Blutresorption betreffenden Experimenten Schimmelbusch und Ricker auf Grund einer weniger, nur beiläufig erwähnter, vergleichsweise herangezogener Versuche glaubten annehmen zu dürfen.

Immerhin ist eigentlich doch nur der mit dem Bacillus prodigiosus angestellte Stichversuch Halban's durch die Kürze der Zeit, in der die Bacillen in die Drüsen gelangt sind, besonders bemerkenswert; er fällt so vollständig aus dem Rahmen der übrigen ganz gleich angestellten Versuche Halban's heraus.

Aber selbst wenn der Bacillus prodigiosus sich constant so eigenartig verhalten sollte, und auch nachdem durch die übrigen Versuche Halban's bewiesen ist, dass unter begünstigenden Umständen (wie Injection von Flüssigkeit, „Verreibung" der Cultur in einer Hauttasche) eine rasche Aufnahme in die Lymphdrüsen erfolgt, auch danach ist die von Schimmelbusch und Ricker hervorgehobene Bedeutung der Blutresorption nicht in Frage gestellt. Denn wenigstens nach Halban's eigenen Angaben werden die so rasch in die Lymphdrüsen aufgenommenen Bacterien in den Drüsen zurückgehalten und treten erst im späteren Verlauf einer Infection oder überhaupt nicht in die Blutbahn ein.

Indessen bedarf es auch hierüber weiterer Untersuchungen.

Stelle ich nun die Hauptergebnisse dieser Arbeit in Kürze übersichtlich zusammen, so kann ich dies in folgenden Sätzen thun:

1) Bei der Resorption von Fremdkörpern auf dem Lymphwege spielt, gerade entgegengesetzt derjenigen auf dem Blutwege, die Grösse der einzelnen Teilchen eine hervorragende Rolle, wenigstens in den ersten $1^1/_2$ Stunden. Je feiner ein Stoff, desto ausgedehnter seine Aufnahme. Zinnoberteilchen werden bedeutend weiter verschleppt als Bacillen.

2) Auch chemische Einwirkungen scheinen, im Sinne einer Beschleunigung des Lymphstroms, von Wichtigkeit zu sein; denn virulente Anthraxbacillen werden doppelt so schnell auf dem Lymphwege

befördert als die gleich grossen Subtilisbacillen; erstere legen am Kaninchenohr nach Stichinfection in $1^1/_2$ Stunden eine Strecke von ca. $1^1/_2$ cm zurück, letztere die Hälfte.

3) Eine Aufnahme durch die in der ersten Zeit schon reichlich vorhandenen mehrkernigen Leukocyten findet vor dem Ablauf von $1^1/_2$ Stunden jedenfalls nicht statt.

4) Die Ausbreitung des eingebrachten Impfmaterials erfolgt am Kaninchenohr annähernd concentrisch nach der Peripherie hin.

5) Als einzige Ursache der Verschleppung von Impfmaterial in das umgebende Gewebe ist das Auftreten eines von der Stichstelle aus peripheriewärts sich ausbreitenden, schon $2^1/_2$ Minuten nach der Verletzung mit blossem Auge sichtbaren grauen Hofes anzusprechen, der innerhalb weniger Minuten bereits fast das Maximum seiner Ausdehnung erreicht und als das Product einer Transsudation aus den zahlreichen dilatierten Capillaren in der Gegend der Verletzung ins Gewebe hinein zu betrachten ist.

6) Bei subcutaner Injection von Bacillen und Zinnober findet man nach $1^1/_2$ Stunden erstere, und zwar Anthrax- und Subtilisbacillen in ungefähr gleichen Mengenverhältnissen, in sehr geringer Anzahl, letzteren aber in erheblich grösserer Masse in den regionären Lymphdrüsen wieder, so dass dieser Befund für die in Satz 1 ausgesprochene Behauptung eine weitere Stütze bietet.

7) Sowohl Bacillen wie Zinnober sind nach dieser Zeit bereits zwischen die Zellen der Follikel und Markstränge eingedrungen.

Die Arbeit ist im pathologischen Institut der Universität zu Rostock auf Anregung und unter Leitung meines hochverehrten Lehrers, des Herrn Privatdocenten Dr. Ricker angefertigt worden, dem ich zu herzlichem Danke verpflichtet bin.

Litteraturverzeichnis.

1) Delafond, Communication sur la maladie regnante. Bullet. de la société centr. vétér. im Recueil d. méd. vétér. 1860. T. XXXVII. p. 726—728. Cit. nach Frank und Lubarsch (40).
2) Schweigger-Seidel, Über den Übergang körperlicher Bestandteile aus dem Blute in die Lymphgefässe. Studien des physiol. Inst. zu Breslau. 1861.
3) v. Recklinghausen, Zur Fettresorption. Virchow's Archiv. Band 26. 1863.
4) Chrzonszczewski, Zur Anatomie der Niere. Virchow's Archiv. Band 31. 1864.
5) Busch, Über Fettembolie. Virchow's Archiv. Band 35. pag. 321. 1866.
6) Ludwig und Schweigger-Seidel, Über das Centrum tendineum des Zwerchfells. Arbeiten a. d. physiol. Anstalt zu Leipzig. In den Berichten der Königl. Sächs. Gesellsch. d. Wiss. zu Leipzig. 1866.
7) Schweigger-Seidel und Dogiel, Über die Peritonäalhöhle bei Fröschen und ihren Zusammenhang mit dem Lymphgefässsystem. Arb. a. d. physiol. Anst. zu Leipzig. In den Ber. d. Kgl. Sächs. Ges. d. Wiss. 1866.
8) Dybkowski, Über Aufsaugung und Absonderung der Pleurawand. Ebenda.
9) Cohnheim, Über Entzündung und Eiterung. Virchow's Archiv. Band 40. 1867
10) Hoffmann und v. Recklinghausen, Über die Herkunft der Eiterkörperchen. Centralblatt f. d. med. Wiss. 1867. No. 31.
11) Afanassiew, Über den Anfang von Lymphgefässen in den serösen Höhlen. Virchow's Archiv. Band 44. 1868.
12) Toldt, Eine Methode zur Injection der Lymphbahnen in den Lymphdrüsen. Wiener akad. Sitz.-Ber. Band 57. 2. 1868.
13) Hering, Zur Lehre vom Leben der Blutzellen. Ebenda. p. 187.
14) Reitz, Über die passiven Wanderungen von Zinnoberkörnchen durch den tierischen Organismus. Ebenda.
15) Ponfick, Studien über das Schicksal körniger Farbstoffe im Organismus. Virchow's Archiv. Band 48. 1869.
16) Hoffmann und Langerhans, Über den Verbleib des in die Circulation eingeführten Zinnobers. Ebenda.
17) Auspitz, Über die Resorption ungelöster Stoffe bei Säugetieren. Stricker's mediz. Jahrbücher. 1871. Heft 3. p. 284 (304).
18) Colin, Bullet. de l'acad. de méd. 1873. Cit. nach Schimmelbusch (47).
19) Renault und Bouley (in: Davaine, Oeuvre complet. Paris 1890). Cit. nach Schimmelbusch (47).
20) Foà, Über die Beziehungen der Blut- und Lymphgefässe zum Saftkanalsystem. Virchow's Archiv. Band 65, 1875.
21) Rajewski, Über Resorption am menschlichen Zwerchfell bei verschiedenen Zuständen. Virchow's Archiv. Band 64. 1875.
22) Toussaint, Du mécanisme de la mort consécutive à l'inoculation du charbon au lapin. Compt. rend. Band 85. 1877. p. 1076.
23) Wegner, Chirurgische Beobachtungen über die Peritonealhöhle, mit besonderer Berücksichtigung der Ovariotomie. Langenbeck's Archiv. Band 20. 1877.
24) Wilh. Müller, Untersuchungen über das Verhalten der Lymphdrüsen bei der Resorption von Blutextravasaten. Göttinger Dissertation 1879.
25) Rütimeyer, Über den Durchtritt suspendierter Partikel aus dem Blute ins Lymphgefässsystem. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharm. Band 14. 1881. p. 393.
26) Rodet, Sur la rapidité de la propagation de la bactéridie charbonneuse inoculée. Compt. rend. Band 94. 1882. p. 1060.
27) v. Recklinghausen, Handbuch der allgemeinen Pathologie des Kreislaufs und der Ernährung. Deutsche Chirurgie, Lieferung 2 und 3, 1883.

28) Asch, Über die Ablagerung von Fett und Pigment in den Sternzellen der Leber. Dissert. Bonn 1884.
29) Rogowicz, Beiträge zur Kenntnis der Lymphbildung. Pflüger's Archiv. Band 36. 1885. p. 252.
30) W. Koch, Milzbrand und Rauschbrand. Deutsche Chirurgie 1886. Lieferung 9.
31) Wyssokowitsch, Über das Schicksal der ins Blut injicierten Mikroorganismen im Körper der Warmblüter. Zeitschr. f. Hygiene. Band I. 1886.
32) Siebel, Über das Schicksal von Fremdkörpern in der Blutbahn. Virchow's Archiv. Band 104. 1886.
33) Beumer und Peiper, Bacteriologische Studien über die ätiologische Bedeutung der Typhusbacillen. Zeitschr. f. Hygiene. Band I. 1886.
34) v. Fodor, Neuere Versuche mit Injection von Bacterien in die Venen. Deutsche med. Wochenschrift 1886. No. 36.
35) Frank, Über den Untergang der Milzbrandbacillen im Tierkörper. Centralbl. f. Bacteriologie IV. 1888. No. 23 und 24.
36) Gamaleia, Sur la destruction des microbes dans les organismes fébricitants Ann. de l'Inst. Pasteur. 1888. p 232.
37) Davaine, Oeuvre complet. Paris 1890. Cit. nach Koch, Milzbrand und Rauschbrand (30) und nach Rodet (26)
38) Frank, Über den Untergang der Milzbrandbacillen im Körper der weissen Ratten. Centralbl. f. Bacteriologie. Band VIII. 1890. No. 10. S. 298.
39) Nissen, Ein experim. Beitrag zur Frage der Milzbrandbehandlung. Deutsche med. Wochenschrift 1891. No. 53.
40) Frank und Lubarsch, Zur Pathologie des Milzbrands bei Meerschweinchen und Kaninchen. Zeitschr. f. Hygiene. Band XI. 1891.
41) Gaertner und Roemer, Über die Einwirkung von Bacterienextracten auf den Lymphstrom. Wiener med. Blätter 1891, No. 32, in der Allg. med. Centralzeitung 1891. No. 84. p. 1845 ff.
42) Werigo, Les globules blancs comme protecteurs du sang. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1892.
43) Kurt Müller, Der Milzbrand der Ratten. Fortschr. d. Med. 1893.
44) Lewin, Arbeiten a. d. pathol. Inst. zu Tübingen, I, p. 47. Cit. nach Kurt Müller (43).
45) Beck, Über die Aufsaugung fein verteilter Körper in den serösen Höhlen. Wiener klin. Wochenschrift 1893. No. 46. Cit. nach Muscatello (49).
46) Henle, Über Desinfection von frischen Wunden. Verhandlungen d. Deutschen Ges. f. Chirurgie. 23. Congress. 1894. pag. 133.
47) Schimmelbusch, Über die Desinfection septisch inficierter Wunden. Fortschr. der Med. 1895. Band 13. No. 1 und 2.
48) Schimmelbusch und Ricker, Über Bacterienresorption frischer Wunden. Fortschr. der Med. 1895. Band 13.
49) Muscatello, Über den Bau und das Aufsaugungsvermögen des Peritonäums. Virchow's Archiv. Band 142. 1895.
50) Halban, Über die Resorption der Bacterien bei localer Infection. Sitzungs-Ber. der K. K. Akademie der Wiss. zu Wien. Math.-naturw. Klasse. Band 105. Abt. 3. 1896. Decbr.
51) Sulzer, Über den Durchtritt corpusculärer Gebilde durch das Zwerchfell. Virchow's Archiv. Band 143. 1896.
52) Noetzel, Über peritoneale Resorption und Infection. Archiv f. klin. Chirurgie. Band 57. Heft 2. 1898.
53) Noetzel, Zur Frage der Bacterienresorption von frischen Wunden. Fortschr. d. Med. Band 16. 1898. No. 12 und 13.